

**Aus der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der
Zahnheilkunde der Universität Würzburg
Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll**

**Untersuchungen zum Abbindeverhalten und der
Injizierbarkeit von Magnesiumphosphat-Knochenzementen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

vorgelegt von

**Vasileios Saratsis
aus Naousa**

Würzburg, Juli 2017

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Uwe Gbureck

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Alexander Kübler

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2018

Der Promovend ist Arzt und Fachzahnarzt für Oralchirurgie

Meinen Eltern gewidmet

Στους γονείς μου

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Kenntnisstand	9
2.1	Calciumphosphate	9
2.2	Calciumphosphatzemente	9
2.2.1	Aktivierung durch Mahlung	11
2.2.2	Einsatz von Additiven	12
2.2.3	Variation des Pulver/Flüssigkeits-Verhältnisses (P/L-Verhältnis) ...	12
2.3	Magnesiumphosphat und Magnesiumphosphatzemente	13
2.3.1	Abbindereaktion von MPC.....	13
2.3.2	MPC als Knochenersatzmaterial	15
2.3.3	Vorkommen als Infektstein bei Harnwegsinfektionen	19
2.3.4	Vorkommen in Abwasserreinigungsanlagen	20
3.	Material und Methoden	22
3.1	Pulversynthese	22
3.1.1	Herstellung von Magnesiumphosphat durch Sinterung und	
Mahlung		23
3.2	Aktivierung in der Planetenmühle	23
3.2.1	Technik Planeten-Kugelmühlen.....	23
3.2.2	Durchführung der Mahlung.....	24
3.3	Pulveransätze und Anmischflüssigkeiten für Struvit-Zemente	24
3.3.1	Herstellung der Füllstoffe	25

3.3.2	Anmischflüssigkeiten für die Herstellung von Struvit.....	26
3.4	Pulveransätze und Anmischflüssigkeiten für Newberyit-Zemente .	26
3.5	Herstellung der Probenkörper	27
3.6	Injizierbarkeit	28
3.7	Anwendungsrelevante Eigenschaften	29
3.7.1	Bestimmung der Verarbeitungszeit (VZ)	29
3.7.2	Bestimmung der Druckfestigkeit (CS)	30
3.7.3	Dichteberechnung (δ).....	31
3.8	Temperaturmessung	32
3.9	Röntgendiffraktometrie (XRD)	32
3.10	Rasterelektronenmikroskop (REM)	34
4.	Ergebnisse	35
4.1	Eigenschaften von Struvit bei Variation des P/L-Verhältnisses	35
4.1.1	Herstellung von Magnesiumphosphat durch Sinterung und Mahlung	35
4.1.2	Herstellung von Struvit durch Variation des P/L-Verhältnisses.....	35
4.1.3	Einfluss auf Verarbeitungszeit und Konsistenz	36
4.1.4	Einfluss auf Druckfestigkeit und Dichte	37
4.1.5	Kristallographische Charakterisierung der abgebundenen Zemente.....	38
4.1.6	Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung	39
4.2	Eigenschaften von Newberyit bei Variation des P/L- Verhältnisses	41
4.2.1	Herstellung von Newberyit-Zementen	41
4.2.2	Einfluss auf Konsistenz und Verarbeitungszeit	41
4.2.3	Einfluss auf Druckfestigkeit und Dichte	43

4.2.4	Charakterisierung der abgebundenen Zemente	43
4.2.5	Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung	44
4.2.6	Temperaturentwicklung bei Newberyit und Struvit Zement	46
4.3	Eigenschaften von Struvit-Zementen mit unterschiedlichem Citratgehalt	47
4.3.1	Herstellung und Anwendung der modifizierten Lösung	47
4.3.2	Herstellung der Struvit Probenkörper mit unterschiedlichem Citratgehalt	48
4.3.3	Einfluss auf Konsistenz und Verarbeitungszeit	48
4.3.4	Einfluss auf Druckfestigkeit und Dichte	48
4.3.5	Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung	51
4.3.6	Einfluss auf die Temperaturentwicklung bei der Abbindereaktion von Struvit	51
4.4	Vorbereitung und Durchführung der Injektionsversuche	52
4.5	Injizierbare MPC mit unterschiedlichem Citratgehalt und monomodaler Partikelgrößenverteilung	54
4.5.1	Injizierbarkeit mit unterschiedlichem Citratgehalt bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 und monomodaler Partikelgrößenverteilung	55
4.5.2	Injizierbarkeit mit unterschiedlichem Citratgehalt bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 und monomodaler Partikelgrößenverteilung	57
4.6	Injizierbare Magnesiumphosphatzemente mit unterschiedlichem Citratgehalt und bimodaler Partikelgrößenverteilung	58
4.6.1	Injizierbarkeit bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 und bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff Struvit)	60

4.6.2	Mechanische Eigenschaften	61
4.6.3	Phasenzusammensetzung nach Aushärtung	62
4.6.4	Injizierbarkeit bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 und bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff Struvit)	63
4.6.5	Injizierbarkeit bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 und bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff TiO ₂)	64
4.6.6	Injizierbarkeit bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 unter Variation von Mg ₃ (PO ₄) ₂ : TiO ₂	67
4.6.7	Einfluss auf die Temperaturentwicklung bei unterschiedlichem Citratgehalt und Füllstoff	70
5.	Diskussion	73
5.1	Mechanische Eigenschaften von MPC	75
5.2	Injizierbarkeit von MPC	77
5.3	Temperaturerhöhung beim Abbinden von MPC	81
5.4	Klinische Relevanz der Ergebnisse	84
6.	Zusammenfassung	86
7.	Literaturverzeichnis	88

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Ammoniumdihydrogenorthophosphat ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$)
CaP	Calciumphosphat(e)
CMPC	Calcium-Magnesiumphosphat-Zement
CPC	Calciumphosphat Zement
CS	Compressive strength (Druckfestigkeit)
DCPA	Calciumhydrogenphosphat (Monetit)
DCPD	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (Bruschit)
DHC	di-Ammoniumhydrogencitrat
DHP	di-Ammoniumhydrogenphosphat
HA	Hydroxylapatit
MAP	Monoammoniumdihydrogenphosphat ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$)
MPC	Magnesiumphosphat-Zement
MCPM	Monocalciumphosphat-Monohydrat
P/L-Verhältnis	Pulver/Flüssigkeits-Verhältnis
PLR	Powder Liquid Ratio - Pulver/Flüssigkeits-Verhältnis
REM	Rasterelektronenmikroskopie
SBF	simulierte Körperflüssigkeit
TCP	Tricalciumphosphat
TTCP	Tetracalciumphosphat
UDS-Test	Unscheduled-DNA-synthesis/ unplanmäßige-DNA-Synthese
VZ	Verarbeitungszeit
XRD	X-ray diffraction (Röntgendiffraktometrie)

1. Einleitung und Problemstellung

Die Suche nach osteokonduktiven, biokompatiblen, biodegradierbaren injizierbaren Knochenersatzmaterialien ist das Bestreben von vielen Forschern und Chirurgen, die sich mit der Rekonstruktion von Knochendefekten befassen [1, 2]. Historisch haben Chirurgen an Menschen und Tieren Knochenersatzmaterialien exklusiv für die Augmentation bei Knochendefiziten, Frakturversorgungen oder dem Ersatz von Knochen angewendet [3 – 5]. Die ersten Versuche für die Wiederherstellung von defektem Knochen gab es bereits im 17. Jahrhundert. Der Ulmer Stadtphysikus Johannes Scultetus berichtete im Jahr 1655 in seinem Werk *Armamentarium Chirurgicum Bipartitum* über den Erhalt des menschlichen Knochens durch Knochenregeneration [6]. Die erste dokumentierte Knochen transplantation wurde durch Meekeren im Jahr 1668 durchgeführt. Meekeren beschrieb die erfolgreiche Übertragung der Kalotte eines Hundes zur Reparatur eines Schädeldefekts bei einem russischen Adligen. Der transplantierte Knochen bildete sich zurück, hinterließ aber ein Gerüst, das durch neue, vitale Zellen infiltriert wurde [7]. Der Würzburger Bernhard Heine untersuchte 1838 im Zuge tierexperimenteller Studien das Gebiet der Knochenregeneration, unter anderem zur Überprüfung der zu dieser Zeit geläufigen Ossifikationshypothesen [8]. Als „schleichenden Ersatz“ beschrieb Barth im Jahr 1893 den Prozess der histologischen Vorgänge bei dem Ersatz von Knochen. Daneben wurde gegen Ende des 19. Jahrhunderts versucht, die verschiedensten Knochenersatzmaterialien einzusetzen, da körpereigenes Knochengewebe als idealste Form eines Transplantates nur limitiert verfügbar ist. So wurde der Einsatz von desinfizierten Schwämmen, Elfenbein oder Gips in verschiedenen Studien überprüft [9 – 11]. Als ein Meilenstein in der Entwicklungsgeschichte für Knochenersatzmaterial ist der so genannte „Kieler Span“ zu nennen, der anfangs von der Forschungsgruppe Maatz und Lentz [12], später von Bauermeister tatkräftig mitentwickelt wurde [13].

In der klinischen Medizin stellt sich die Indikation zur Transplantation von Knochengewebe und ggf. zum Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei

vielfältigen Erkrankungen und Verletzungen des Skelettsystems. Hierzu zählen z.B. die Überbrückung von Trümmerzonen bei schweren Knochentraumata, größere Knochendefekte nach der Resektion von Tumoren, osteomyelitische Herde, Umstellungsosteotomien, Arthro- und Spondylodesen (Versteifungsoperationen an der Wirbelsäule oder Gelenken) [14]. Bei manchen traumatischen oder pathologischen Wirbelkörperfrakturen ist sogar der Einsatz von injizierbaren Knochenersatzmaterialien durch Anwendung von minimalinvasiven Techniken, aufgrund der engen Nachbarschaft zu den Spinalnerven oder dem Rückenmark, notwendig [15]. Im Fachbereich der zahnärztlichen Implantologie kann es sowohl durch umfangreiche Extraktionen, der Nichtanlage von einzelnen Zähnen oder durch Parodontopathien zu Knochendehiszenzen und zu einer Atrophie der zahntragenden Alveolarfortsätze kommen. Vor der Insertion von enossalen Implantaten ist die Augmentation der atrophierten Kieferkammareale Voraussetzung, um später einen ästhetischen und funktionellen Erfolg zu erzielen. Hierbei ist die Verwendung von autologem Knochen, Knochenersatzmaterialien oder eine Kombination der beiden unerlässlich. Daneben besteht in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Bedarf an Knochenersatz bei verschiedenen rekonstruktiven Operationen nach Traumata und Tumorsektionen, bei kraniofazialen Fehlbildungen und Osteotomien des Ober- und Unterkiefers [16]. In Bezug auf die Verwendbarkeit der hierfür einzubringenden Materialien ist die Frage nach der Biokompatibilität von enormer Wichtigkeit für den Patienten und den Behandler.

In der Humanmedizin gilt die Knochentransplantation mit Knochenersatzmaterialien mit 2,2 Millionen Anwendungen pro Jahr weltweit als die zweithäufigste Prozedur von Transplantationen [17, 18]. Die Knochenersatzmaterialien verbessern je nach Art des Materials die Knochenheilung durch ihren osteogenetischen, osteokonduktiven und/ oder osteoinduktiven Charakter und bieten mechanische Abstützung [19, 20]. Es kann zwischen autogenen, allogenen, xenogenen und alloplastischen Knochenersatzmaterialien unterschieden werden. Bei den autogenen Knochenersatzmaterialien wird dem Patienten Knochen aus einer anderen körpereigenen Stelle entnommen. Wenn das Transplantat einen

humanen Ursprung hat, jedoch von einem anderen Spender stammt, bezeichnet man es als allogene. Xenogene Materialien werden aus dem Knochen einer anderen Spezies gewonnen, d.h. aus artfremden Organismen wie z.B. boviner Knochen. Die limitierte Verfügbarkeit allogener Knochenersatzmaterialien [21] veranlasste im Wesentlichen die Suche nach adäquaten Alternativen und führte zur Entwicklung von biokompatiblen Knochenzementen, die die Gruppe der alloplastischen Materialien bilden [22 – 33]. Alloplastische Knochenersatzmaterialien repräsentieren eine große Gruppe von synthetischen oder teilsynthetischen Biomaterialien wie Calciumphosphatkeramiken, Biogläser und Polymere. In den letzten 20 Jahren wurde die klinische Applikation von Knochenzementen für den Knochenersatz in der traumatologischen und orthopädischen Chirurgie etabliert, ihre Anwendung hat sich seit der Einführung deutlich gesteigert [34 – 41]. Insbesondere die Calciumverbindungen wie Tricalciumphosphat [42, 43], Tricalciumsulfat [44, 45] und Hydroxylapatit [35, 46 – 50] wurden sehr intensiv in den letzten Jahrzehnten erforscht. Die Calciumphosphat Knochenzemente werden als hochgradig biokompatibel [51], osteokonduktiv und biodegradierbar [43] betrachtet. Einige Produkte sind in verschiedenen Zusammensetzungen im Handel in Form von Blöcken [47], Granulaten [47] oder selbsthärtenden Pasten [29, 31, 34, 36, 52 – 54] verfügbar.

Die gegenwärtig zum Einsatz kommenden alloplastischen Knochenersatzmaterialien sind als keramische Werkstoffe spröde und weisen gegenüber mechanischen Belastungen nur einen geringen Widerstand auf [55]. Die biologische Akzeptanz der durch Sinterung hergestellten Werkstoffe ist im Normalfall als sehr gut zu bewerten, dadurch kommt eine knöchernen Umwandlung zustande [56 – 58]. Im Zusammenhang mit den Knochenersatzmaterialien auf HA- oder TCP-Basis ist es notwendig, sich mit den Begriffen der Biokompatibilität, Biodegradation, Osteoinduktion und Osteokonduktion auseinanderzusetzen.

Der Terminus der Biokompatibilität umfasst die Gewebeverträglichkeit und die Eigenschaft der Osseointegration. Zudem wird von biokompatiblen Werkstoffen

gefordert, dass sie keinerlei Intoxikationen in lokaler und systemischer Hinsicht verursachen können. Ebenso sollten keine Entzündungs- und Abstoßungsreaktionen seitens des menschlichen Organismus stattfinden. Eine kanzerogene Wirkung schließt sich für einen biokompatiblen Werkstoff ebenfalls aus [59 – 62].

Die Verwendbarkeit eines künstlichen Werkstoffes zum Einsatz als Biomaterial definiert sich zum einen über die funktionelle Kompatibilität zum Organ oder des zu ersetzenden Gewebes. Die zum Einsatz kommende Stoffgruppe muss hinsichtlich gewisser Eigenschaften wie Grundhärte, Plastizität und Elastizität oder der Durchlässigkeit für verschiedene Substanzen dem zu ersetzenden biologischen Gewebe zum Großteil ähnlich sein [63] und sollte diese Eigenschaften für einen langen Zeitraum im Körper beibehalten. Zum anderen ist als zentrale Grundlage für die Verwendung eines Biomaterials die biologische Verträglichkeit anzusehen [64]. Dies bedeutet, dass ein Material zeitlich unbegrenzt so gut wie keinen bzw. einen nur geringen pathologischen Effekt auf das umliegende Gewebe entwickeln darf. Die Auslösung einer Entzündungsreaktion des Körpers sowie einer immunologischen Reaktion sollten ausgeschlossen sein. Zu den kurz- und längerfristigen unerwünschten Folgen bei Verwendung eines Biomaterials gehören mechanische Reizungen wie Druckschmerz, Chronifizierung von Entzündungen, toxische und mutagene Effekte, Allergien und Infektionen. Sollten bei der Verwendung eines Ersatzmaterials pathologische Prozesse auftreten, so kann dies zu einer irreversiblen Reizung des Körpergewebes an der Empfängerstelle und letztendlich zu einer Nekrose führen [65]. Knochenersatzmaterialien auf der Basis von HA oder TCP sind aufgrund ihres Vorkommens im menschlichen Körper ohne weiteres als biokompatibel einzustufen. Der Knochen kann nicht nur auf den eingebrachten Zementen anwachsen [66]. Speziell β -TCP kann durch Osteoklasten abgebaut und in Knochenmatrix umgewandelt werden. Diese Eigenschaft wurde im Tierversuch über einen Zeitraum von 18 Monaten [67] sowie durch klinische Untersuchungen belegt [68].

Bei dem Vorgang der Biodegradation werden die verschiedenen Materialien, die in den Körper appliziert worden sind, von körpereigenen Zellen abgebaut. Beispielhaft hierfür ist die Hydrolyse abbaubarer Kunststoffe auf Polylactid-/Polyglycolidbasis (PLA, PGA) [69, 70]. Dies ist ein Prozess, der bei resorbierbaren Nahtmaterialien genutzt wird. Ein ähnlicher Vorgang findet durch chemische Lyse oder makrophagenvermittelte Phagozytose beim Abbau von Calciumphosphatkeramiken statt [71]. Durch gezielte Untersuchungen kristallisierte sich Tricalciumphosphat als optimale Form der Zusammensetzung speziell für orofaziale Anwendungen heraus.

Wichtig für das Maß der Resorbierbarkeit ist eine große Oberfläche des eingebrachten Knochenersatzmaterials, welche sich durch eine relative Oberflächenvergrößerung durch Makroporen bzw. Mikroporen erzielen lässt [72]. Die Einsprossung von neuem Knochen in erforderlichem Maße ist eng an die Existenz von Poren geknüpft, deren Größe eine Dimension von 150 bis 200 μm vorweisen sollte [73]. Anhand wissenschaftlicher Untersuchungen wurde bewiesen, dass das Einwachsen von Knochen auch noch bei Spalten mit einer Breite von 10 μm durchaus möglich ist [74].

Ein Prozess, der die Neubildung von Knochengewebe induziert, wird als Osteoinduktion beschrieben. Voraussetzung hierfür ist die Freisetzung von speziellen Botenstoffen aus dem Transplantat, welche die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoprogenitorzellen anregen. Über den Vorgang der Chemotaxis werden die Osteoprogenitorzellen aus dem Knochenmark, dem Periost und dem Endost angelockt. Nach ihrer Proliferation differenzieren sie primär zu Osteoblastenvorläuferzellen und reifen schließlich zu Osteoblasten heran. Ein bedeutsamer Faktor für die Anregung der mesenchymalen Stammzellen ist das BMP (Bone Morphogenetic Protein) [75], das zur TGF- β Familie (Transforming Growth Factor Beta) gehört. Eine Aktivierung der Angiogenese wird über den Fibroblastenwachstumsfaktor bFGF (Basic fibroblast growth factor) erzielt [76]. Nur nach einer gelungenen Osteoinduktion kann es im

weiteren Verlauf zu einer Osteokonduktion kommen, bei der eine suffiziente Blutzufuhr gewährleistet sein muss. Die Osteokonduktion definiert die Zellverteilung, die Anhaftung und das Wachstum von Knochen auf der Oberfläche eines Implantates [77]. Auf dem Implantat kommt es zum Einwachsen von neugebildeten Kapillargefäßen, benachbartem Gewebe und Osteoprogenitorzellen [78]. Der gesamte Prozess der Blutgefäßbildung wird hierbei durch diverse Wachstumsfaktoren unterstützt (IGF-I und II, FGF, TGF- β und PDGF) [77].

Calciumphosphatzemente in einer üblichen Zusammensetzung aus Calciumphosphat und Wasser lassen sich normalerweise nur schlecht via Applikationskanüle in einen knöchernen Defekt einbringen, da es während des Ausdrückens zu einer Drucksteigerung am Kanüleneingang und dabei zu einer Trennung der beiden Phasen Fest und Flüssig kommt. Dies wird in der Literatur als „filter–pressing“ Effekt bezeichnet [79]. Um dies zu verhindern, könnte die dem Zement zugesetzte Flüssigkeitsmenge erhöht werden. Dadurch wird eine fließfähigere Zementpaste erhalten [80]. Erkauft wird dieser Fließvorteil aber zu Lasten der Festigkeit der abgebundenen Zemente. Diese nimmt aufgrund eines höheren Porenanteils bedingt durch einen höheren Wassergehalt in der Anmischflüssigkeit ab. Ein viel diskutierter Ansatz zur Optimierung der Injektionsfähigkeit von CPC ist die Zugabe von Stoffzusätzen, welche die Endfestigkeit nicht beeinflussen [81, 82]. Auch hier gilt die zentrale Forderung nach einer Biokompatibilität des in Frage kommenden Zusatzes. Außerdem darf ein hinzugefügtes Substrat in keinsten Weise mit der Abbindereaktion interagieren, so dass eine Hemmung der Aushärtung nicht in Frage gestellt werden muss. Die meisten Zusätze wurden den Anforderungen nach einer Erniedrigung der Viskosität des flüssigen Zementes gerecht, wodurch der filter–pressing Effekt vermieden werden konnte.

In der jüngeren Forschung werden injizierbare Pasten auf Calciumbasis momentan dahingehend überprüft, ob sie als Transportmittel für Proteine in eine Frakturstelle geeignet sind [83]. Diese Zementpasten bieten aufgrund ihrer langsamen

Absorptionsrate und ihrer mangelnden Adhäsionskraft am umliegenden Knochengewebe nur wenig Vorteile für die Knochenheilung. Aus diesem Grund erhöht sich der Bedarf an Substanzen, welche ihrerseits eine Osteoinduktion und Osteokonduktion fördern. Momentan verfügbare Zemente erreichen in vitro eine ausreichend hohe Druckfestigkeit, allerdings ist die Zugfestigkeit als suboptimal einzustufen [52, 84]. Der Wunsch vieler Chirurgen nach verbesserten Knochenzementen, welche eine operative Rekonstruktion vereinfachen und den Patienten einen zweiten Eingriff (follow up) ersparen, beispielsweise die Entfernung von Metallplatten nach einer Osteosynthese, führte zu der Entwicklung einer großen Zahl von Knochenadhäsiven. Diese sind entweder auf synthetischer Basis (Epoxyde, Polyurethane und Cyanoacrylate) oder biologischer Basis (Fibrin) aufgebaut [85, 86]. Der Schwerpunkt liegt derzeit auf der Entwicklung von Adhäsiven auf Peptidbasis [87], Oligo- und Polylactatbasis [88, 89] und Alkylen-bis-(Dilactoyl)-methacrylatbasis [90]. Trotz aller Anstrengungen ist es jedoch noch nicht gelungen, einen applizierbaren Knochenkleber für den klinischen Einsatz zu entwickeln [83]. Die Anwendung solcher Werkstoffe ist ständig aufgrund der Inkompatibilität zwischen Material, der biologischen Beschaffenheit sowie den biomechanischen Eigenschaften im Körper gescheitert [85, 86, 91].

Aktuelle Forschungsansätze zum Knochenersatz beschäftigen sich mit der Verwendung von verschiedenen Magnesiumphosphatphasen [92 - 94]. Magnesiumphosphat-Verbindungen lassen sich etwa als ein Bestandteil in der Zusammensetzung von Nierensteinen im menschlichen Körper finden, treten aber auch beim Prozess der Knochenmineralisierung oder bei der Zerstörung der organischen und anorganischen Substanz von Zähnen auf [95 - 97]. Durch die Inkorporation von Magnesium in Calciumphosphatephasen wird deren kristalline Struktur gestört, wodurch das Löslichkeitsvermögen zunimmt [98, 99]. Im Unterschied zu den seit längerem verwendeten Legierungen auf Magnesiumbasis [100 - 103] liegt hier das Magnesium bereits als Mg^{2+} vor, sodass es nicht zur Bildung von Wasserstoffgas und damit einhergehenden entzündlichen Reaktionen kommt. Knochenzemente auf Magnesiumphosphatbasis (MPC) zeigen im

Vergleich zu den Calciumphosphatzementen eine stärkere Adhäsion zu Knochen, Sehnen und Edelstahlimplantaten [104], ebenso eine deutlich schnellere Resorption und Knochenregeneration im Defekt [105]. Aus diesem Grund scheinen die Orthophosphatverbindungen des Magnesiums eine gute Basis für alloplastische Knochenersatzmaterialien als Alternative zu den Calciumphosphaten zu sein.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung und Einstellung materialtechnischer Eigenschaften von experimentellen Newberyit ($\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) und Struvit ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) Zementen. MPC lassen sich bei bestimmten PLR aufgrund des filter-pressing Effektes schlecht injizieren. Durch gezielte Modifikation der Partikelgrößenverteilung des Zementpulvers sowie der Zusammensetzung der flüssigen Zementphase wurde versucht, die rheologischen Eigenschaften der MPC zu verbessern und die manuelle Applikation ohne großen Druck zu ermöglichen. Die Modifikation der Zemente sollte dabei die Abbindezeit nicht deutlich verlängern und sich möglichst nicht negativ auf die Festigkeit der ausgehärteten Zementmatrix auswirken. Als relevanter Punkt für eine klinische Anwendbarkeit wurde die Temperaturentwicklung während des Abbindens der injizierbaren Pasten gemessen.

2. Kenntnisstand

2.1 Calciumphosphate

Alle Calciumphosphate lassen sich in das Dreistoffsystem $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ einteilen [106, 107]. Dabei ist die Orthophosphorsäure H_3PO_4 eine hauptsächliche Grundkomponente, da sie in der Lage ist, unter Abspaltung von H^+ Ionen nacheinander in primäre, sekundäre und tertiäre Phosphate zu dissoziieren. Bringt man Calcium und Phosphorsäure in unterschiedlichen Mengen zur Reaktion, können verschiedene Calciumphosphatverbindungen erzeugt werden. Dafür werden die Calcium- und Phosphatverhältnisse anhand stöchiometrischer Zusammensetzung in einem Verhältnis von 0,5 bis 2,0 zusammengemischt. Durch kleiner gewählte Verhältnisse stellt sich im Mischungsprodukt ein saurer pH-Wert ein, wodurch die Löslichkeit in wässrigem Milieu gesteigert wird. Bei steigendem pH-Wert nimmt die Auflösungsgeschwindigkeit ab. In diesem Zusammenhang bildet Hydroxylapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) unter den gesamten Calciumphosphatverbindungen die stabilste und am schwersten lösliche Verbindung aus. Es kann durch Vermengung von Calciumhydrogenphosphat und Calciumoxid hergestellt werden, wobei sich bei anschließender Sinterung mit Temperaturen über 700°C eine mikrokristalline Struktur von Hydroxylapatit einstellt. Die Reinform von gesintertem Hydroxylapatit ist in vivo so gut wie unlöslich.

2.2 Calciumphosphatzemente

Aus unterschiedlichen Mengen an Calcium und Phosphat können Calciumphosphatzemente (CPC) hergestellt werden. Eine Biokompatibilität ist aufgrund der ähnlichen Zusammensetzung zur mineralischen Phase des menschlichem Knochens gegeben [108 – 110]. Calciumphosphatzemente können unmittelbar nach dem Anmischvorgang als eine pastöse Masse direkt in einem Defekt verarbeitet werden. Neuere Ansätze verwenden sogenannte präfabrizierte Pasten, bei denen das Zementpulver in einer inerten, organischen Flüssigkeit

dispergiert ist und der Abbindevorgang erst im feuchten Milieu des Defekts durch das Eindiffundieren von Wasser stattfindet [111, 112]. Die freie Modellationsfähigkeit wird nicht von einer bestimmten Form, sondern lediglich von einer Defektgröße begrenzt. Es hat sich herausgestellt, dass Defekte noch bis zu einer Größe von 25 cm^2 gefüllt werden können [113]. Calciumphosphatzemente lassen sich trotz verschiedenartiger Zusammensetzung der Hauptkomponenten in zwei Gruppen einteilen. Herrscht zum Zeitpunkt des Anmischens ein neutraler bis basischer pH-Wert vor, so bildet sich Hydroxylapatit bei Abbinden. Werden dagegen die Zemente beispielsweise mit Phosphorsäure angemischt, so führt der dann saure pH-Wert unterhalb 4,2 zur Ausbildung von Brushit. Die Einstellung eines sauren pH-Wertes kann alternativ auch durch die Hinzuführung von sauren Zusätzen wie zum Beispiel MCPM oder Zitronensäure erfolgen [114].

Gesteuert wird die Abbindereaktion von Calciumphosphatzementen durch die unterschiedliche Löslichkeit zwischen Edukten und Produkten, wobei es im Verlauf zu einer Lösungs- und einer Ausfällungsreaktion kommt. Die flüssige Phase sättigt sich während des Vermischens mit Calcium und Phosphat auf, womit sie sich im Vergleich zum Endprodukt in einem übersättigten Zustand befindet. Innerhalb der Lösung kommt es zur Ausfällung des Produktes, durch Verfilzung der einzelnen Kristalle erfolgt eine Festkörperbildung. Bei Hydroxylapatit bildenden Zementen wird Wasser dabei nicht verbraucht sondern dient der Abbindereaktion nur als Transportmedium. Bei Brushit bildenden Zementen kommt es dagegen zum Einbau des Wassers in das Kristallgitter, wobei Wasser verbraucht wird. Durch Löslichkeitsisothermen (Abbildung 1) kann anschaulich gezeigt werden, wie das Löslichkeitsprodukt dieser Reaktionen von den pH-Wert und Temperaturverhältnissen abhängt. Hierbei erklärt sich die thermodynamische Stabilität von Hydroxylapatit bei einem pH-Wert über 4,2. Brushit dagegen zeigt sich unterhalb dieses pH-Wertes als das thermodynamisch stabilere, durch eine höhere Kristallbildungsrate charakterisierte, Calciumhydrogenphosphat.

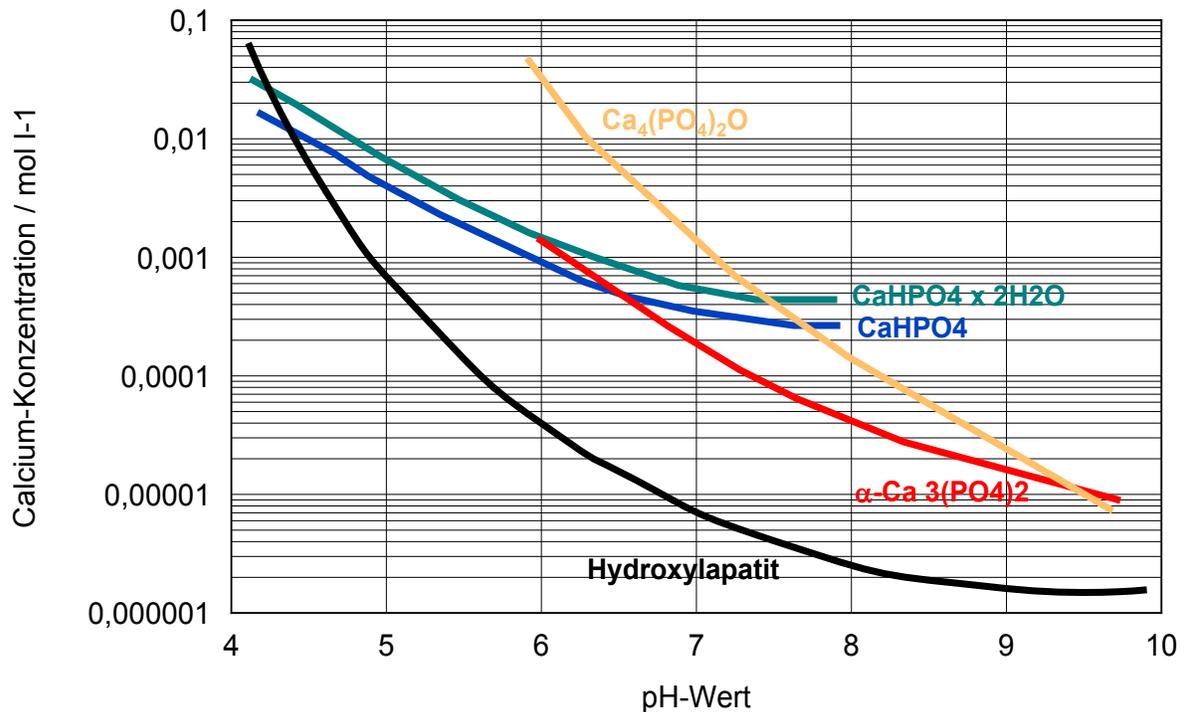


Abbildung 1: Berechnete Löslichkeitsisothermen der Calciumphosphate in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung bei 37°C [106].

2.2.1 Aktivierung durch Mahlung

Durch ein gezieltes Mahlverfahren kann die Korngröße und die Reaktivität der Calciumphosphatzemente (oder der MPC) eingestellt werden. Die Mahlung erfolgt dabei entweder innerhalb eines festen oder eines flüssigen Mediums, wodurch anschließend die Abbinde Reaktion der Zementpulver manipuliert werden kann. Neben der rein mechanischen Zerkleinerung der Zementpartikel kommt es durch den Mahlvorgang zu einer Erhöhung des Löslichkeitsproduktes bei längerer Mahldauer. Die Zementpartikel erleiden dadurch eine plastische Verformung, was eine Bildung von Defekten im strukturellen Gefüge bedingt. Letzten Endes kann durch länger andauernde Mahlung auch eine Phasenumwandlung mit fast vollständiger Umsetzung zu amorphen Zementpartikeln stattfinden, die dann auch bevorzugt dem Abbindevorgang unterliegen [115]. Da es durch die Mahlung der Zementpulver zu einer Oberflächenvergrößerung der Zementpartikel kommt, steigert sich die Löslichkeitsrate. Einen Einfluss auf die Festigkeit der

abgebundenen Zemente nimmt die Partikelgröße. Bis zu einem bestimmten Maß der Zerkleinerung über die Mahlung kann die mechanische Festigkeit erhöht werden. Sie ist dann aber bei weiterer Zerkleinerung abfallend [116]. Durch differentielle Thermokalorimetrie und Thermogravimetrie konnte belegt werden, dass es auch zu einer Erhöhung der Bindungsenthalpie ΔH kommt [117, 118].

2.2.2 Einsatz von Additiven

Knochenersatzmaterialien auf Calciumphosphatbasis lassen sich aufgrund der Einstellmöglichkeiten ihrer Abbindezeiten unterscheiden. Während bei Hydroxylapatit bildenden Zementen mit Abbindebeschleunigern gearbeitet werden muss, kommen speziell bei Bruschi bildenden Zementen Additive zum Einsatz, welche die Abbindereaktion verzögern, um klinisch passable Verarbeitungszeiten zu erzielen. Diese können Pyrophosphat-, Citrat- oder Sulfationen sein. Dadurch können die Verarbeitungszeiten auf bis zu 8 Minuten verlängert werden [119, 120]. Bei der vorliegenden Arbeit wurde ein anderer Aspekt der Hinzuführung von Additiven ausgenutzt. Durch die Aufnahme mehrfach geladener Ionen durch Citratzusätze kommt es zu einer elektrostatischen Aufladung der Zementpartikel (Zeta-Potential). Dieses kompensiert die normalerweise vorherrschenden intermolekularen Wechselwirkungen der Zementpartikel, welche nun in der Zementpaste aktiv auseinander gedrängt werden. So kann bei konstantem Flüssigkeitsvolumen eine Zementmatrix hergestellt werden, die ohne eine Veränderung des P/L-Verhältnisses homogener und flüssiger wirkt und sich dadurch mit geringerem Kraftaufwand besser durch eine Applikationskanüle injizieren lässt.

2.2.3 Variation des Pulver/Flüssigkeits-Verhältnisses (P/L-Verhältnis)

Bei Herstellung eines injizierbaren Knochenersatzmaterials auf Zementbasis kommt es im Normalfall zur Verwendung einer flüssigen Anmischphase. Hierbei lässt sich zur Verflüssigung der Zementpaste das P/L-Verhältnis variieren, um eine mehr oder weniger viskose Zementpaste herzustellen. Wird das P/L-Verhältnis durch Verwendung einer größeren Menge an Flüssigkeit verringert,

kann der Zement über eine längere Zeit verarbeitungsfähig gehalten werden. So vergrößert sich allerdings das in der Zementpaste enthaltene Porenvolumen, weil durch den erhöhten Einsatz von flüssiger Phase mehr Flüssigkeit im abgebundenen Zement zurückgehalten wird. Aufgrund einer negativen Korrelation von Porenvolumen und Festigkeit [121] verringern sich die mechanischen Eigenschaften (Druck- bzw. Zugfestigkeit) der abgebundenen Zemente signifikant, so dass dies bei der Einstellung des P/L-Verhältnisses beachtet werden muss.

2.3 Magnesiumphosphat und Magnesiumphosphatzemente

2.3.1 Abbindereaktion von MPC

Die Hauptkomponenten der Magnesiumphosphatzemente (MPC) sind totgebranntes MgO (1600–2200°C) [122] und saures Ammoniumphosphat, vor allem Monoammoniumdihydrogenphosphat ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ oder MAP) oder Diammoniumhydrogenphosphat $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$ [123 – 126]. Das kommerzielle MgO (Magnesia) wird dabei nicht direkt als das Mineral Periklas gewonnen, da es relativ selten in der Natur vorkommt. Sein Hydrationsprodukt Brucit $[\text{Mg}(\text{OH})_2]$ kommt auch in einer sehr limitierten Anzahl von kommerziell existenzfähigen geologischen Betriebseinrichtungen vor. Stattdessen wird MgO entweder aus der Kalzinierung von dem in der Natur reichlich vorkommenden Magnesiumcarbonat (MgCO_3 /Magnesit) aus geologischen Lagerstätten oder aus dem Meerwasser gewonnen. Der Großteil der Produktion wird allerdings aufgrund der niedrigeren Energiekosten durch den trockenen Weg gewonnen [122, 127, 128]. Das MPC-Pulver reagiert in Anwesenheit von Wasser und Ammoniumionen zu Struvit ($\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) [129]. Die Benetzung der MgO-Oberfläche ist einfacher und verläuft schneller, wenn die Oberfläche Strukturdefekte in Form von Ecken und Kanten aufweist [130]. Die Dissoziation des MgO in Mg^{2+} -Ionen benötigt die Adsorption von zwei supplementären Wassermolekülen auf der Oberfläche [131]. Dies wird durch die Azidität der Lösung und die Anwesenheit von Ammoniumionen gefördert [132]. Die Mg^{2+} -Ionen reagieren mit sechs Wassermolekülen mit Bildung von $\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$. Diese Verbindung ersetzt Wassermoleküle bei dem

Vernetzungsvorgang von MgO, wobei ihre Größe die Adsorption von neuen Wassermolekülen auf der MgO Oberfläche verhindert. Die komplexen $\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ -Verbindungen bleiben auf der Oberfläche angeheftet und decken sie stufenweise ab. PO_4^{3-} - und NH_4^+ -Ionen sowie die $\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ -Komplexe können demnach über Wasserstoffbrücken von der Oberfläche aus eine Art Verbindungsgeflecht ausbilden [132]. Die Abbindezeit von Magnesiumphosphatzement ist abhängig von der Kinetik der MgO-Dissoziation. Sobald MAP im Überschuss in die Mischung eingebracht wird, bindet es sich infolge der Reaktionskinetik sofort an die Oberfläche von MgO. Die stark exotherme Reaktion beschleunigt die Reaktionskinetik, wobei Abbindeverzögerer kontrollierend eingreifen und die Dauer der Abbindung und die exotherme Reaktion steuern [125, 126]. Die Herstellung von Struvit kann allerdings auch misslingen, wenn der Wassergehalt unzureichend ist oder bei großer Hitzeentwicklung während des Abbindevorgangs ein erheblicher Anteil des Wassers verdampft. Hierbei kommt es dann zur Ausbildung von Dittmarit ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) und Schertelit ($\text{Mg}(\text{NH}_4)_2(\text{HPO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$). Im Gegensatz dazu führt ein Überschuss an zugeführter Wassermenge zu einer Erhöhung der Porosität im ausgehärteten Produkt. Somit kommt es zu einer Verschlechterung der erzielbaren mechanischen Festigkeiten. Ursächlich dafür ist eine noch verbliebene Menge an Wasser, welche nicht am Reaktionsprozess beteiligt ist und während des Aushärtens der Zementmatrix allmählich verdunstet. Daher hat es sich als Vorteil erwiesen, MgO in großem Überschuss hinzuzufügen. Begrenzende Faktoren für die Bildung des Reaktionsproduktes (Struvit) sind die zur Verfügung stehende Wasser- und ADP-Menge [129]. In einer Studie von Sarkar et al. wurde mittels isothermer Versuche gezeigt, dass Struvit bei einer Temperatur über 55°C an Luft thermisch keine Stabilität besitzt [133]. Es kommt zu einer teilweisen oder vollständigen Abgabe der H_2O - und NH_3 -Moleküle von Struvit, was schließlich zur Ausbildung des amorphen Magnesiumhydrogenphosphat MgHPO_4 führt. Der gesamte Prozess ist dabei von der Zeit und der Temperatur der Wärmebehandlung abhängig. Bei Raumtemperatur und überschüssigem Wasser kann MgHPO_4 wieder zu Struvit, Newberyit oder einer Kombination der beiden rehydratisieren. Eingeschränkt wird dieser Prozess allerdings von der Anzahl der

noch verbliebenen NH_3 -Moleküle in der Struktur. Wird stattdessen Struvit mit Wasser im Überschuss erwärmt, bildet sich durch Verlust des Kristallwassers das thermostabilere Monohydrat Dittmarit aus. Eine sukzessive Rückumwandlung zu Struvit kann bei Raumtemperatur und noch genügender Wassermenge beobachtet werden. Dies bedeutet gleichzeitig, dass die Abspaltung von NH_3 -Molekülen aufgehalten wird und die Stabilität von Struvit in Wasser höher ist als an der Luft. Bei dieser exothermen Reaktion kann die steigende Temperatur den Verlust der mechanischen Eigenschaften nach sich ziehen. Newberyit zeigt bei einer temperaturabhängigen Behandlung keine Veränderungen in seiner Struktur und ist somit stabiler [133].

2.3.2 MPC als Knochenersatzmaterial

Im Jahr 2001 beschrieb Liu einen Magnesiumphosphatzement als ein anorganisches Knochenadhäsiv und seine Anwendung im menschlichen Hartgewebe [134]. Dieser MPC konnte in 13,8 Minuten abbinden und 30 Minuten nach der Hydratation eine Festigkeit von 35 MPa erreichen. Nach einer Implantation von MPC in eine iatrogen erzeugte Kavität am Oberschenkelkondylus bei Kaninchen zeigte sich eine gute Biokompatibilität zwischen MPC und dem umgebenden Gewebe. Es fanden sich in einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten keinerlei Anzeichen einer Fremdkörperreaktion, einer entzündlichen Reaktion oder einer Gewebsnekrose. Wu et al. untersuchten den Effekt dieses Zements auf die Fixierung von Frakturen auf Tibiaebene bei Kaninchen [135, 136]. Die Ergebnisse zeigten, dass der MPC schrittweise abgebaut wurde und dass die Osteogenese und das Einsprossen von neuem Knochen in den Frakturspalt drei Wochen nach der Operation stattgefunden haben. Sechs Wochen postoperativ war der Frakturspalt nicht mehr sichtbar, neun Wochen postoperativ war die Fraktur ohne eine Dislokation der Fragmente verheilt. Es kam zu einer vollständigen Absorption des Magnesiumphosphatzementes.

Waselau, Samii et al. publizierten 2007 ihre Ergebnisse über den Effekt von einem adhäsiven Magnesiumzement auf die Knochenstabilität und Heilung nach einer

metatarsalen Osteotomie bei Pferden [137]. Nach Angaben der Forschungsgruppe war sie zu der Zeit die erste Gruppe, die einen auf Magnesiumbasis injizierbaren Knochenzement in vivo angewendet hat, um eine Fraktur zu versorgen. In dieser Studie wurde dieser Zement mit einem auf dem Markt erhältlichen bioabbaubaren CPC (Bone Source, Stryker Leibinger, Portage, Michigan) verglichen, der die gleichen Abbinde-, Verarbeitungs- und Handhabungseigenschaften aufwies. Der Magnesiumzement bestand in seiner Zusammensetzung aus Monokaliumphosphat (54%), Magnesiumoxid (33%), TCP (9%) und $C_{12}H_{22}O_{11}$ (4%) (OsteoCrete, Bone Solutions Inc, Dallas, Texas). Ein Knochenkallus konnte radiologisch vier Wochen postoperativ diagnostiziert werden, der allerdings nach Applikation des Magnesiumzementes prominenter war. Eine erhöhte Kallusbildung und Stabilität der Frakturfragmente konnte bei den Pferden beobachtet werden, die mit dem Magnesiumzement behandelt wurden. Die klinische und histologische Untersuchung hat bei Verwendung des Magnesium-Knochenzementes keinerlei Anzeichen von Nebenwirkungen innerhalb der umliegenden Weichteile oder der zum Magnesiumzement angrenzenden Knochenseite gezeigt. Keine der beiden alloplastischen Knochenersatzmaterialien hat eine entzündliche Reaktion ausgelöst und wurde vom Körper abgekapselt, wie es in einer früheren Studie für das Calciumphosphat beschrieben wurde [138]. Insgesamt bietet dieser Magnesiumzement, wie die von der Gruppe ermittelten Daten andeuten, mehr Vorteile in vivo als die kommerziellen CPC. In dieser Studie konnte beobachtet werden, dass dieser Zement in vivo gute adhärenz Eigenschaften besitzt und zudem osteogenetisch wirkt. Dies sind Eigenschaften, die in dieser Art in vivo noch nicht festgestellt worden sind. Wie die anderen zur Verfügung stehenden Produkte ist der Magnesiumzement ebenfalls biokompatibel. Die Nutzung des Magnesiumzementes bietet mehr Abstützung bei Trümmerbrüchen in der inneren Befestigung der Fragmente, indem er zusätzlich Haftfestigkeit anbietet. Zusätzlich ist dieser Magnesiumzement biodegradierbar und ein biokompatibles Augmentat bei fehlendem Knochenangebot. Ebenso kann der Knochenzement als ein fähiges Transportmittel für Knochenspäne, Wachstumsfaktoren und Antibiotika verwendet

werden. Dazu dient die adhärenente Eigenschaft als ein Bondingsystem für den Verbund der enossalen Implantate mit dem umliegenden Knochen.

Wu, Wie et al. beschäftigten sich mit der Entwicklung von einem selbsthärtenden bioaktiven Calcium–Magnesiumphosphatzement (CMPC) mit hoher Festigkeit und Abbaubarkeit für den Knochenersatz [139]. Nach Betrachtung der Vor- und Nachteile von CPC und MPC wurde von der Gruppe vermutet, dass die Kombination der beiden einen neuen CMPC mit verbesserten Eigenschaften ergeben würde. Der neue, selbsthärtende CMPC wurde durch Kombination von MPC und CPC hergestellt. CMPC hatte eine kürzere Abbindezeit und eine höhere Druckfestigkeit im Vergleich zu CPC. In einer simulierten Körperflüssigkeit (SBF, simulated body fluid) konnte CMPC in höherem Maße abgebaut werden als dies bei CPC der Fall war. Durch eine Erhöhung des MPC–Anteils erhöhte sich auch die Abbaubarkeit. CMPC konnte die Anhaftung und Proliferation von MG–63 Zellen (Osteoblast–Like Cells) unterstützen. Der Proliferationsgrad der Zellen war bei CMPC signifikant höher als bei CPC oder MPC. Dies ist ein Anzeichen dafür, dass der CMPC eine gute Biokompatibilität aufwies. Die makroskopische Betrachtung von augmentiertem CMPC in Knochendefekten bei Kaninchen zeigte, dass der Zement keine Fremdkörper– oder Entzündungsreaktion auslöste und keine in–vivo–Nekrose hervorgerufen hatte. Die histologische Auswertung bestätigte, dass der CMPC eine direkte Verbindung mit dem Empfängerknochen gebildet hatte und die Knochenregeneration gefördert wurde. Im Vergleich zu CPC bewirkt der CMPC eine schnellere und effektive Osteogenese im defekten Knochenareal. Die Studie von CMPC zeigte der Gruppe, dass dieser Zement verbesserte mechanische Eigenschaften sowie eine geeignete Abbindezeit besitzt. Die gute Bioabbaubarkeit, Osteokonduktivität und eine exzellente Biokompatibilität bilden eine gute Grundvoraussetzung für eine mögliche Anwendung als Knochenersatzmaterial im humanen Knochengewebe.

Die Gruppe von Wu, Su et al. [140] veröffentlichte unmittelbar nach der Publikation des selbsthärtenden CMPC die Entwicklung eines injizierbaren und abbaubaren

CMPC. Die Herstellung dieses Zementes erfolgte analog zu den vorherigen Versuchen von Wu, Wie et al. mit CMPC durch Beimengung eines Magnesiumphosphatzementes (MPC) in einen Calciumphosphatzement (CPC). Der injizierbare Calcium–Magnesiumphosphat–Zement mit einem optimalen P/L–Verhältnis von 5 g/ml härtete innerhalb von 10 Minuten bei 37°C und einer relativen Feuchtigkeit von 100% aus. Dies ist intraoperativ ausreichend für den Behandler das Pulver mit Flüssigkeit zu vermischen, um anschließend die Paste in die Knochendefekte minimal invasiv zu injizieren. Nach der Injektion erreichte die Paste im Frühstadium der Implantation eine angemessene mechanische Festigkeit. Der injizierbare CMPC erzielte eine Druckfestigkeit von 47 MPa 48 Stunden nach dem Aushärten. Dies ist ein Indiz dafür, dass der beschriebene Zement eine hohe anfängliche mechanische Festigkeit besitzt. Dieser Sachverhalt hat einen sehr positiven Effekt auf den Knochenheilungsprozess. Diese relativ hohe postoperative mechanische Festigkeit könnte den zugesetzten Füllstoffen und einem sehr stabilen dreidimensionalen Kristallgitter, welches von den Hydratationsprodukten des CMPC gebildet wird, angerechnet werden. Die Ergebnisse des experimentellen Abbaus in vitro demonstrierten die gute Degradierbarkeit des injizierbaren CMPC. Bei Durchführung der Versuchsreihen in einer simulierten Körperflüssigkeitslösung (SBF) erfolgt der Abbau signifikant schneller als bei einem reinen CPC. Der CMPC hat verglichen mit dem CPC einige gemeinsame Eigenschaften, wie zum Beispiel gute Formbarkeit und Pressbarkeit. Zudem ist er selbsthärtend und bildet einen spaltfreien Kontakt mit der Oberfläche des Knochendefektes aus.

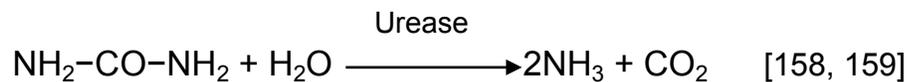
Im Jahre 2016 publizierten Ostrowski et al. eine Literaturübersicht über die MPCs und ihre Applikation am Hartgewebe [141]. Demnach wurden verschiedene Edukte präsentiert die zur Herstellung der MPCs dienen können. Die Materialeigenschaften wie das Abbindeverhalten, die Handhabung, die mechanische Festigkeit und Porosität, die Radioopazität und die Möglichkeit mit anderen Zementsystemen kombiniert zu werden, wurden aus den bis dato veröffentlichten Arbeiten verglichen. Es zeigte sich, dass Magnesium eine

wesentliche Rolle in der Ossifikation und Erhöhung der Knochendichte, an der Mineralisation und der Formation der Hydroxylapatit-Kristalle, der Stabilität und der Adhäsion der Osteoblasten spielt [142 – 144]. Die spezifische Rolle des Magnesiums an der Knochenregeneration wird noch untersucht. Es wurde jedoch festgestellt dass sie sowohl von der Magnesiumkonzentration als auch von dem Differenzierungsstadium der Knochenzellen abhängt [145, 146]. Obwohl eine hohe Magnesiumkonzentration in vitro Versuchen die Osteoblastenproliferation induzierte, bewirkte sie das Gegenteil bei den Osteoklasten [147 – 149]. Somit wäre die Anwendung von Implantaten auf Magnesiumbasis aus biologischem Gesichtspunkt akzeptabel. Allerdings wurden hohe Konzentrationen von Magnesiumionen, wie auch von Calciumionen, die Überlebensfähigkeit der Zellen erschweren [150]. Die Zytokompatibilität der $MgO+NH_4H_2PO_4$ Zemente, die auch in dieser Arbeit verwendet wurden, wurde durch Yu et al. untersucht. Eine Kanzerogenität oder mutagene Wirkung wurde durch eine Vielfalt an Tests (UDS-Test, Mutagenitätstest nach AMES, Mikrokern-Test) ausgeschlossen [151]. Eine antibakterielle Eigenschaft konnte nach Untersuchungen von Mestres et al. den MPCs zugewiesen werden. Die Autoren beobachteten, dass Zemente aus $MgO+NaH_2PO_4$ oder $NaH_2PO_4/NH_4H_2PO_4$ Gemischen eine bakterizide Wirkung an *S. sanguinis* Kulturen verfügten, während Zemente hergestellt nur aus $NH_4H_2PO_4$ nur eine bakteriostatische Wirkung aufwiesen [152]. Der bakterizide Effekt könnte der pH-Erhöhung (bis zu 9,91) und der bakteriostatische der Freisetzung sowohl von Mg^{2+} -Ionen als auch von Sauerstoffradikalen des verbliebenen MgO . zugerechnet werden. In einer späteren Studie von Mestres et al. wurde eine antibakterielle Aktivität gegen *E. Coli*, *P. aeruginosa* und *A. actinomycetemcomitans* nachgewiesen [153].

2.3.3 Vorkommen als Infektstein bei Harnwegsinfektionen

Etwa 5–15% der Menschen leiden an Nierensteinen [154], wobei die Häufigkeit mit dem Alter der Patienten steigt. Die Mehrheit der Nierensteine werden zu 75% aus Calciumsalzen gebildet, deren häufigster Vertreter Calciumoxalat ist [155]. Infektsteine sind mit ungefähr 15% an dem Gesamtharnsteinkollektiv beteiligt und

stellen somit eine wichtige Gruppe dar. Sie sind meistens das Ergebnis persistierender bakterieller Infektionen und treten nicht nur bei Erwachsenen sondern auch bei Kindern auf [156]. Infektsteine bestehen meist aus Magnesium–Ammonium–Phosphat (NH_4MgPO_4) und werden deshalb auch Struvitsteine genannt. Sie sind rechteckig und erinnern dreidimensional an Sargdeckel [157]. Beim Gesunden ist der Harn bezüglich des Struvits untersättigt, der pH–Wert liegt im leicht sauren bis neutralen Bereich (pH 6,6–7,2). Eine Urolithiasis, hervorgerufen durch eine Harnwegsinfektion mit Ureasebildenden gramnegativen Bakterien (z.B. *Proteus mirabilis* [158, 159]), hat die Präzipitation von Struvit zur Folge. Dabei kommt es zur Spaltung von Harnstoff in Kohlendioxid und Ammonium durch die Urease. Der pH–Wert steigt und wird weiter ins alkalische Milieu verschoben, wodurch die Präzipitation von Phosphat, Carbonat und Magnesium gefördert wird [155, 160, 161]. Daraus entstehen die Struvitsteine, entweder in Reinform oder als Sediment zusammen mit Bakterien, Leukozyten und einer Eiweißmatrix. Dieser Mechanismus bevorzugt die Aggregation und Deposition von Kristallen mit der Folge, dass Struvitsteine rasant wachsen. Im Gegensatz dazu ist das Vorkommen von Newberyit in Harnsteinen immer noch ein Diskussionsthema [162 – 164]. Die typische Erscheinungsform des Infektsteins ist der „Korallenstein“, der das gesamte Nierenhohlssystem ausfüllt [165].



2.3.4 Vorkommen in Abwasserreinigungsanlagen

Die Ausfällung von Struvit aufgrund der hohen Ammonium–, Magnesium– und Phosphatkonzentration in Abwasser– oder GÜlleaufbereitungsanlagen, die die Sättigungskonzentration von Struvit deutlich übersteigen, kann zur Bildung von Struvitbelägen führen, die Störungen im Betrieb dieser Anlagen hervorrufen könnten. Die Umwandlung von Struvit zu Newberyit unter bestimmten Bedingungen [166] könnte eine Möglichkeit zur Vermeidung solcher Störungen sein, da Newberyit andere physikalische Eigenschaften als Struvit aufweist (Löslichkeit, Morphologie, Anhaftung an verschiedene Oberflächen,

elektrophoretische Mobilität, usw.) Die Verstopfung von Röhren aufgrund der Ansammlung und Anhaftung von Struvitkristallen an den Röhrenwänden könnten durch die Umwandlung des Struvits zu Newberyit eventuell vermieden werden [167].

3. Material und Methoden

3.1 Pulversynthese

In der vorliegenden Arbeit wurde das für alle Versuche verwendete $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ -Pulver durch Sinterung und Mahlung hergestellt. Anschließend wurde das Pulver, mit oder ohne Füllstoffe, entweder für die Herstellung von Struvit oder Newberyit benutzt (Abbildung 2).

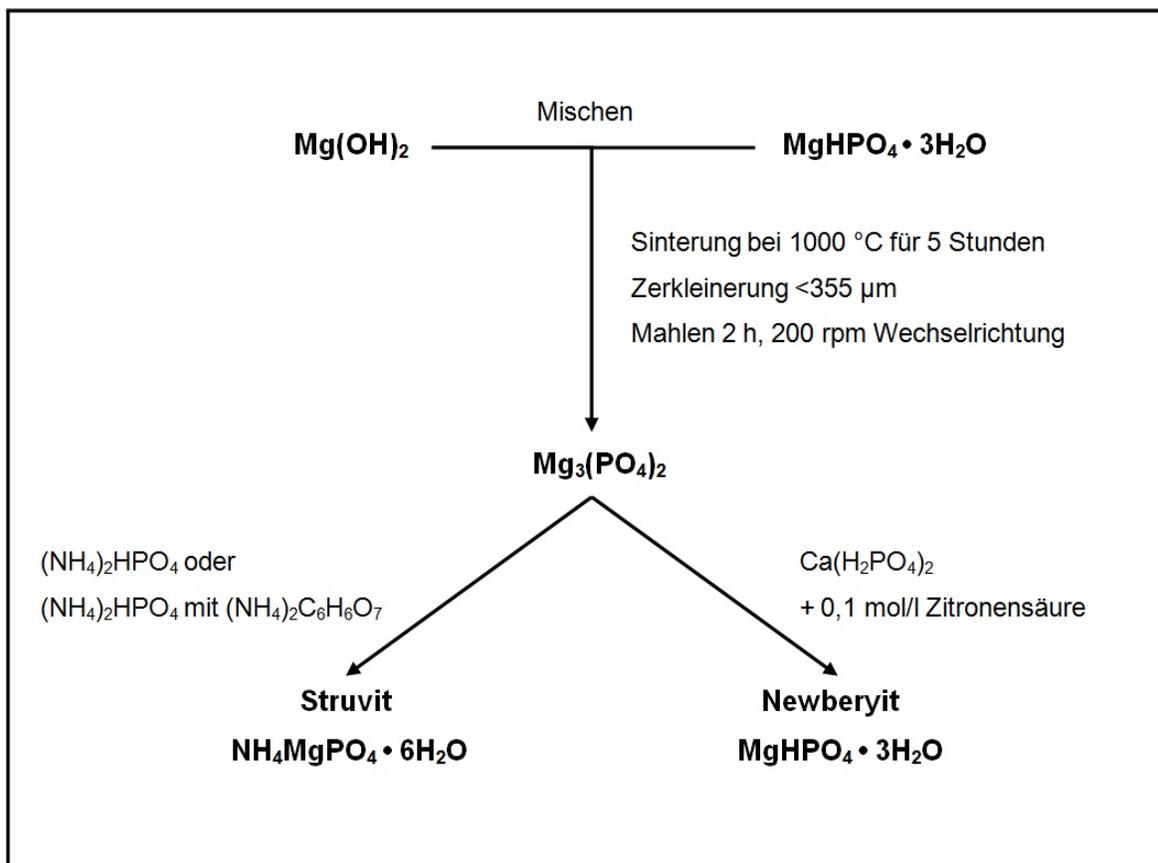


Abbildung 2: Präparationsschema von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, Herstellung von Struvit und Newberyit.

3.1.1 Herstellung von Magnesiumphosphat durch Sinterung und Mahlung

Die Herstellung von Farringtonit ($\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$) erfolgte aus den Edukten Magnesiumhydroxid ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) (Fluka[®] Analytical, Sigma–Aldrich, Steinheim) und Magnesiumhydrogenphosphat–Trihydrat ($\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (Riedel–de Haën, Steinheim). Zu diesem Zweck wurden 1 Mol Magnesiumhydroxid (58,32 g) und 2 Mol Magnesiumhydrogenphosphat–Trihydrat (348,66 g) auf eine Korngröße von $<355 \mu\text{m}$ gesiebt, in Isopropylalkohol gegeben und 2 Stunden auf einem Magnetrührer (Fa. IKA–Combimag) miteinander vermengt. Mittels Vakuumfiltration (KnF Laboport, Filter ROBU[®] HO, Borosilikat 3.3 1000 ml–Por. 4) wurde das Pulver filtriert und für 3 bis 5 Tage im Abzug bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Anschließend erfolgte die Sinterung bei 1000°C für 5 Stunden in einem Sinterofen (Fa. Oyten Thermotechnik). Nach der Sinterung wurde der Sinterkuchen an Luft abgekühlt und mittels Mörser und Pistill zerkleinert und bis zu einer Pulvergröße $<355 \mu\text{m}$ manuell gesiebt. Das so hergestellte Pulver diente als Ausgangsprodukt für die durchgeführten Versuchsreihen. Um eine Exposition gegenüber Feuchtigkeit zu vermeiden, wurden die Pulver in verschließbaren Polyethylenbehältern aufbewahrt.

3.2 Aktivierung in der Planetenmühle

3.2.1 Technik Planeten–Kugelmühlen

Die Funktionsweise basiert auf einer exzentrischen Anordnung der Achat–Mahlbecher auf dem Sonnenrad der Planeten–Kugelmühle. Die relative Drehbewegung des Sonnenrades ist gegenläufig zur Drehung des Mahlbechers im Verhältnis von 1:2. Die sich im Mahlbecher befindenden Achatkugeln werden durch überlagerte Drehbewegungen beeinflusst, die so genannten Corioliskräfte. Das Drehverhältnis, der Durchmesser des Sonnenrades und die Drehgeschwindigkeit sind entscheidend für den Energieeintrag und damit verantwortlich für den Grad der Zerkleinerung. Je größer das Drehzahlverhältnis ist, desto mehr Energie wird umgesetzt. Die Unterschiede in der Geschwindigkeit zwischen Mahlbecher und Achatkugeln resultieren in einer Wechselwirkung aus Reib– und Prallkräften, wobei hohe dynamische Energien freigesetzt werden. Das Zusammenspiel dieser

Kräfte bewirkt den hohen und sehr effektiven Zerkleinerungsgrad der Planetenmühlen (Produktinformation Firma Retsch: Zerkleinern und Homogenisieren mit Kugelmühlen, Fa. Retsch GmbH, Haan).

3.2.2 Durchführung der Mahlung

Jeweils 125 g $Mg_3(PO_4)_2$ Pulver wurden trocken in den 4 Mahlbechern zur Aktivierung in der Planetenmühle (PM400, Fa. Retsch GmbH, Haan) gemahlen. Zum Einsatz kamen 500-ml-Achat-Mahlbecher, bestückt mit je 4 Achat-Kugeln mit einem Durchmesser von 30 mm. Die Mahlung erfolgte bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 200 U/min und einem Wechsel der Drehrichtung nach 60 Sekunden Mahldauer. Die gesamte Mahldauer betrug 2 Stunden. Nach der Aktivierung wurde bei dem Pulver eine röntgendiffraktometrische (XRD) Analyse durchgeführt und hiermit die Phasenreinheit und das Gefüge des Ausgangspulvers untersucht. Auch hier erfolgte die Lagerung des aktivierten Pulvers in abschließbaren Polyethylenbehältern.

3.3 Pulveransätze und Anmischflüssigkeiten für Struvit-Zemente

Für die Herstellung von Struvit kamen verschiedene Pulverzusätze (Füllstoffe) und Flüssigkeiten zum Einsatz. Um Farringtonit-Pulver mit einer bimodalen Partikelgrößenverteilung zu erzeugen, wurden unterschiedliche Füllstoffe hergestellt und verwendet [168–171]. Die Änderung der Injizierbarkeit der Magnesiumphosphatzemente wurde durch wechselnde Anmischflüssigkeiten erzielt und wird ausführlich im Kapitel 4 beschrieben. Folgende Füllstoffe kamen zum Einsatz:

- a. Struvit
- b. TiO_2
- c. Modifiziertes $Mg_3(PO_4)_2$

3.3.1 Herstellung der Füllstoffe

Struvit als Füllstoff

26,39 g Magnesiumphosphat wurden zusammen mit 19,89 g Ammoniumsalz $[(\text{NH}_4)_2 \text{HPO}_4]$ in der Kaffeemühle für eine Minute gemischt. Anschließend wurden 100 g Wasser hinzugegeben, um eine flüssige Suspension zu erreichen. Die Suspension wurde in einen großen Glaszylinder gefüllt und 18 Stunden unter Zuhilfenahme eines Rührfisches angerührt. Bei der exothermen Reaktion fiel Struvit als Pulver aus, welches am nächsten Tag unter Vakuum abfiltriert wurde. Zum Auswaschen der Ionen wurde mit destilliertem Wasser nachgespült. Das Pulver wurde dann bei 60°C im Trockenschrank langsam getrocknet. Anschließend wurde das Pulver gründlich im Mörser gemahlen. Das feine Pulver diente als Füllstoff.

TiO₂ als Füllstoff

TiO₂ (Merck, Darmstadt) wurde in einem Gewichtsverhältnis von 10:90, 20:80 und 30:70 zu Mg₃(PO₄)₂ hinzugefügt. Nach Abwiegen der beiden Pulver, jeweils in den obengenannten Verhältnissen, wurden sie für eine Minute in einer elektrischen Kaffeemühle (Fa. ClaTronic) gemahlen. 10 g davon wurden abgewogen und in einen Kunststoffbecher gefüllt.

Modifiziertes Mg₃(PO₄)₂ als Füllstoff

Insgesamt wurden 125 g Pulver (28,75 g Füllstoff (23%) Struvit und 96,25 g Mg₃(PO₄)₂) in den Achat-Mahlbecher gefüllt. Dazu wurden 200 kleine Achatkugeln mit einem Durchmesser von 10 mm und 150 ml Ethanol absolut (C₂H₆O) (Riedel-Haën) zur Agglomerationsvermeidung hinzugegeben. Das Pulver wurde 24 Stunden bei einer Drehzahl von 250 U/min in einfacher Richtung gemahlen. Das Mahlgut wurde anschließend von den Kugeln abgesiebt, in eine breite Glasschale gefüllt und für 24 Stunden unter den Abzug gestellt. In regelmäßigen Zeitabständen wurde die nasse Pulvermasse mit einem breiten Spatel in kleinere Stücke geschnitten und gemischt, um das Abdampfen von Ethanol zu

beschleunigen. Die Lagerung des aktivierten Pulvers erfolgte in verschleißbaren Polyethylenbehältern.

3.3.2 Anmischflüssigkeiten für die Herstellung von Struvit

Für die Herstellung von Struvit wurden unterschiedlich konzentrierte di-Ammoniumhydrogenphosphat $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$ - und di-Ammoniumhydrogencitrat $[(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7]$ -Lösungen verwendet. Als erste Lösung wurde eine 3,5-molare di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung (Lösung 0) erzeugt, die stufenweise mit di-Ammoniumhydrogencitrat versetzt wurde. Dabei wurde die Konzentration von di-Ammoniumhydrogenphosphat bei jeder Lösung um 0,5 mol/l erniedrigt und diejenige von di-Ammoniumhydrogencitrat um 0,5 mol/l erhöht, so dass es am Ende eine reine di-Ammoniumhydrogencitrat-Lösung (Lösung 7) ergab. Insgesamt wurden 8 verschiedene Lösungen hergestellt. In Tabelle 1 werden die unterschiedlichen Lösungen mit ihrer entsprechenden Variation der molaren Zusammensetzung von di-Ammoniumhydrogenphosphat und di-Ammoniumhydrogencitrat aufgelistet. Das Ziel dieser Modifikation der Lösungen war die di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung mit Ionen zu beladen.

3.4 Pulveransätze und Anmischflüssigkeiten für Newberyit-Zemente

Für die Herstellung von Newberyit wurde das Farringtonit mit Calciumdihydrogenphosphat, tech. 85% $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2]$ oder MCPA (ALDRICH®, Sigma-Aldrich, 89552 Steinheim) versetzt. Dabei wurden 60 g $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ und 53,37 g $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ für 30 Sekunden in einer elektrischen Kaffeemühle (Fa. ClaTronic) gemahlen. Das erzeugte Pulver wurde mit einer 0,1-molaren Zitronensäure-Lösung ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) (Fa. Merck, Darmstadt) für die Herstellung von Newberyit vermenget.

Tabelle 1: Variation der Konzentration von di-Ammoniumhydrogenphosphat und di-Ammoniumhydrogencitrat bei den verwendeten Lösungen.

Bezeichnung der flüssigen Phase	Stoffmengenkonzentration [c]
Lösung 0	3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$
Lösung 1	3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$
Lösung 2	2,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$
Lösung 3	2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$
Lösung 4	1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$
Lösung 5	1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 2,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$
Lösung 6	0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$
Lösung 7	3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$

3.5 Herstellung der Probenkörper

Für die Anfertigung der Probenkörper wurden bei jedem Versuch 3,00 g Zementpulver auf einer Analysenwaage abgewogen. Um eine Änderung der mechanischen Druckfestigkeit und Konsistenz zu untersuchen, wurden die P/L-Verhältnisse 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 und 3,3 g/ml angewendet. Dazu wurden mit Hilfe einer Eppendorf-Pipette (Wesseling-Berzdorf) die entsprechenden Volumina von der für das Experiment relevanten Anmischflüssigkeit aufgezogen. Auf einer Glasplatte wurden Pulver und Flüssigkeit mit Hilfe eines Zementspatels 20 Sekunden lang möglichst blasenfrei miteinander vermengt. Anschließend wurde der flüssige Zement in Silikonformen eingebracht, in denen sich quaderförmige Aussparungen der Größe 6 x 6 x 12 mm befanden. Unmittelbar nach dem Einbringen des Zementgemisches wurden die Silikonformen in eine Feuchtigkeitskammer mit nahezu 100% Luftfeuchtigkeit und 37°C gestellt, um die Probenkörper vollständig aushärten zu lassen. Nach dem Aushärten wurde der überschüssige Zementanteil an der Probenkörperoberfläche mit nassem Schleifpapier (Körnung 500) abgerieben, um Prüfkörper in möglichst gleich großen Dimensionen zu erhalten. Es erfolgte die

Entnahme der Probenkörper aus den Silikonformen und eine Lagerung in verschließbaren Probehältern, wobei die Prüfkörper mit Aqua dest. vollständig bedeckt wurden. Die Behälter wurden verschlossen und für 24 Stunden in der Feuchtigkeitskammer gelagert. Anschließend wurden die Probenkörper in der statischen Druckprüfmaschine Zwick 1440 (Fa. Zwick-Roell, Ulm) einzeln zur Druckfestigkeitsprüfung herangezogen.

3.6 Injizierbarkeit

Für die Durchführung der Injektionsprüfungen wurden auf einer Analysenwaage 10 g Magnesiumphosphat-Zementpulver (monomodal oder bimodal) abgewogen und in einen zylinderförmigen Polyethylen-Probehälter (10 cm Höhe, 3 cm Durchmesser) gefüllt. Mittels einer Eppendorf-Pipette wurde die für den jeweiligen Versuch benötigte Lösung exakt dosiert und zu dem Zementpulver im Probehälter hinzugegeben. Die Anmischzeit wurde mit Hilfe des Probehälters auf ein Minimum reduziert und betrug bei dieser Vorgehensweise eine Dauer von 10 bis maximal 20 Sekunden. Im Gegensatz zu einem Anmischverfahren mittels einer Glasplatte konnte hierdurch die Menge von 10 g effizienter und homogener durchgemischt werden. Anschließend wurde die Paste mit Hilfe eines Spatels in eine 10 ml Luer-Lock Spritze (BD, Franklin Lakes USA) mit mittigem Kanülenansatz portionsweise eingefüllt. Die Paste wurde unter Verwendung der statischen Druckprüfmaschine (Zwick 1440) 40 bis 50 Sekunden nach dem Start des Anmischens bei konstanter Vorschubgeschwindigkeit von 80 mm/min und einer Maximalbelastung von 300 N durch eine 0,9 mm x 40 mm Kanüle (20 G 11/2" – Nr. 1) (BD Microlance™ 3) mit einem inneren Durchmesser von ca. 800 µm ausgepresst. Simultan wurde das resultierende Kraft-Weg-Diagramm aufgezeichnet.

Auf der Analysenwaage wurden die verschiedenen Gewichte der Spritzen wie folgt ermittelt:

- Gewicht der Spritze mit aufgesetzter Kanüle in unbefülltem Zustand

- Gewicht der Spritze mit aufgesetzter Kanüle, befüllt mit Knochenzement, vor der Injektionsprüfung
- Gewicht der Spritze mit aufgesetzter Kanüle, mit unterschiedlicher Menge an Restbefüllung, nach der Injektionsprüfung

Diese Gewichtsmessungen ermöglichten die Berechnung der befüllten und der injizierten Menge der Zementpaste. Die Injizierbarkeit I des Zementes wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$I [\%] = \frac{\text{Injizierte Zementmasse (g)}}{\text{Zementmasse in Spritze (g)}} \times 100$$

Injizierte Zementmasse (g) = Gewicht der befüllten Spritze (g) minus Gewicht der Spritze nach der Injektionsprüfung (g)

Zementmasse in der Spritze (g) = Gewicht der befüllten Spritze (g) minus Leergewicht der Spritze (g)

3.7 Anwendungsrelevante Eigenschaften

3.7.1 Bestimmung der Verarbeitungszeit (VZ)

Die Abbindezeit wird als die Periode zwischen dem Anmischen und dem Aushärten eines Zementes definiert, die mit einem Gilmore–Nadeltest nach ASTM–Spezifikation bestimmt werden kann [172]. In der vorliegenden Arbeit wurde auf diese Methode verzichtet und stattdessen die Verarbeitungszeit bestimmt. Diese Methode erlaubt eine Prüfung von Konsistenz, Verarbeitbarkeit und Applizierbarkeit der Zemente in einem Arbeitsschritt. Hierfür wurden die gleichen Massen und Mengen an Pulver und Flüssigkeit verwendet, die bei der Herstellung der verschiedenen Probenkörper aufgewendet worden waren. Analog dazu wurden Zementpulver und Lösungen bis zum Erreichen einer homogenen Zementkonsistenz auf der Glasplatte vermischt. Bei Zementen, deren

Verarbeitungszeit länger als 8 Minuten betrug, wurde die Glasplatte zusammen mit dem angemischtem Zement in die Feuchtigkeitskammer mit nahezu 100% Luftfeuchtigkeit und 37°C gestellt. Dort verblieb der sich am Abbinden befindende Zement solange, bis er mit den Fingern aufgenommen und durchgeknetet werden konnte und es möglich war einen Würfel zu formen. Schneller abbindende Zemente ließen die Ausformung des Würfels gleich nach Erreichen der Homogenität der angerührten Zementmasse zu und wurden ebenso in die Feuchtigkeitskammer gelegt. Um die Verarbeitungszeit zu bestimmen, wurde alle 30 Sekunden mit der Kante eines Spatels auf die Oberfläche der Würfel gedrückt. Der Zement galt als abgebunden, sobald sich auf der Würfeloberfläche keine neue Impression mehr abzeichneten.

3.7.2 Bestimmung der Druckfestigkeit (CS)

Für die Druckfestigkeitsprüfung wurde mit der statischen Universalprüfmaschine Zwick 1440 (Fa. Zwick-Roell, Ulm) gearbeitet. Nach ihrer 24-stündigen Lagerung wurden die Probenkörper aus der Feuchtigkeitskammer entnommen und mit Hilfe eines digitalen Messschiebers vermessen und auf ihr Ausmaß kontrolliert. Wie unter Punkt 3.5 beschrieben hatten die Probenkörper das Maß von 6 x 6 x 12mm. Probenkörper, die bei der Vermessung eine Größenabweichung von >0,5 mm aufwiesen, wurden aussortiert und nicht zur Druckfestigkeitsprüfung herangezogen. Jeder Probenkörper wurde anschließend einzeln auf den Unterstempel zentral platziert. Dieser wurde soweit wie möglich nach oben gefahren, ohne dass es dabei zu einer Berührung von Prüfkörper und Oberstempel gekommen war. Im Folgenden wurde die Messung gestartet, indem die Druckprüfmaschine einen konstanten Vorschub von 1 mm pro Minute leistete, bis eine Vorlast von 5 N erreicht wurde. Die Vorlast wurde für 5 Sekunden gehalten. Danach wurde der Prüfkörper mit der gleichen Vorschubgeschwindigkeit in axialer Richtung belastet, die dabei auftretenden Druckbelastungen wurden in Relation zum Weg in einem Diagramm durch den Computer aufgezeichnet. Kam es zu einem Bruch der Probe oder zu einer sichtbaren Druckabnahme in dem Kraft-Weg-Diagramm, wurde die Messung automatisch beendet. Die Druckfestigkeit

(CS) errechnet sich dabei aus dem Quotienten der maximal aufgenommenen Kraft (F_{\max} in N) und der Querschnittsfläche der Probenkörper von 36 mm^2 :

$$\text{Druckfestigkeit (CS) [MPa]} = \frac{F_{\max} [\text{N}]}{36 [\text{mm}^2]}$$

Neben den gewonnenen Werten für CS wurde auch die Standardabweichung SD bestimmt.

3.7.3 Dichteberechnung ($\bar{\delta}$)

Für die Dichtebestimmung wurden zusätzlich für jede Versuchsreihe quaderförmige Zementprüfkörper (n: 4–5) auf die gleiche Art und Weise wie unter Punkt 3.5 hergestellt. Um den Probenkörpern den gesamten Flüssigkeitsgehalt zu entziehen, wurden diese für mindestens 6 Stunden in einem Trockenschrank (Fa. Memmert) bei einer Temperatur von 45°C aufbewahrt. Mit Hilfe eines digitalen Messschiebers wurden Länge, Breite und Höhe gemessen. Anschließend wurden die Prüfkörper einzeln auf einer Analysenwaage (Fa. Ohaus, USA) abgewogen. Das Volumen errechnet sich aus folgender Formel:

$$V_{\text{Prüfkörper}} = l \times b \times h$$

(l = Länge[mm], b = Breite [mm], h = Höhe [mm])

Voraussetzung dafür war es, dass es während des Trocknungsvorgangs zu keiner wesentlichen Dimensionsveränderung des Prüfkörpers gekommen war. Das Porenvolumen konnte bei dieser Methode nicht berücksichtigt werden, somit wurde bei dieser Berechnung lediglich die Dichte der Zementmatrix gemessen.

$$\bar{\delta}_{\text{Zementmatrix}} = \frac{m [\text{g}]}{V [\text{mm}^3]}$$

(m = Masse [g] an trockenen Prüfkörpern, V = Volumen [mm^3], ermittelt mit einem digitalen Messschieber)

3.8 Temperaturmessung

Die Temperaturmessungen wurden mit dem digitalen Thermometer Digital Temperatur Data-Logger 306/K202 (Fa. Conrad) durchgeführt. Die Daten wurden mit Hilfe der zuständigen Software Thermologger in den PC importiert. Das Prinzip des Geräts basiert auf dem im Jahre 1821 von Thomas Johann Seebeck (1770–1831) entdeckten thermoelektrischen Effekt [173]. Dabei wird die Temperaturmessung durch die thermoelektrische Spannung, die zwischen den zwei in Zement getauchten Leitern des Drahtfühlers entsteht, ermittelt.

Für die Temperaturmessung wurden die zur Untersuchung herangezogenen Zemente auf einer Analysenwaage abgewogen und jeweils 10 g in einzelne Kunststoffbecher abgefüllt. Die Zemente wurden 20 Sekunden lang angemischt, die Raumlufttemperatur wurde für 5 Sekunden gemessen und anschließend der Drahtfühler in die Zementpaste eingebracht. Die Aufzeichnung der Temperatur erfolgte durchgehend im Abstand von jeweils einer Sekunde, um die Temperaturspitzen ermitteln zu können. Die ganze Messung wurde über einen Zeitraum von 30 Minuten durchgeführt, um den Temperaturverlauf auch nach Abbinden des Zementes zu untersuchen. Die Temperaturmesspunkte wurden mit der Software Thermologger abgelesen und in einem Diagramm dargestellt.

3.9 Röntgendiffraktometrie (XRD)

Das in der Planetenmühle aktivierte Magnesiumphosphatpulver und die abgebundenen Zemente aus der Reihe der Druckversuche wurden mittels XRD-Analyse auf ihre Phasenzusammensetzung hin untersucht. Die bei der Druckfestigkeitsprüfung zerdrückten Probenkörper mussten vorher zu einem feinen Pulver gemörsert werden. Um eine homogene und glatte Oberfläche auf dem

Probenträger zu erzeugen, wurden die Zementpulver überschüssig auf den Probenträger aufgefüllt und mit Hilfe einer Glasplatte verdichtet. Der Probenträger wurde in die Haltevorrichtung des Röntgendiffraktometers D5005 (Fa. Siemens, Karlsruhe) eingespannt. Die Aufnahme des Diffraktogramms erfolgte mit der Cu-K α -Strahlung bei einer Beschleunigungsspannung von 40 kV und einem Emissionstrom von 40 mA. Alle Diffraktogramme wurden im Winkelbereich von 20° bis 40° bei einer Schrittweite von 0,02° und einer Schrittgeschwindigkeit von 6 s/step aufgenommen. Um einen qualitativen Vergleich der Phasenzusammensetzung zu erhalten, wurden Referenzbeugungsmuster von Farringtonit (PDF-Nr.: 033-0876), Struvit (PDF-Nr.: 015-0762 und 003-0240), Newberyit (PDF-Nr.: 020-0153) und Bruschiit (PDF-Nr.: 020-0153) herangezogen. Eine Rietveld-Analyse (TOPAS-Software Version 2.0, Bruker AXS, Karlsruhe) ermöglichte einen quantitativen Vergleich der Phasenzusammensetzung sowie die Feststellung der mittleren Größe der Kristalle. Als Bezugspunkt dienten die Datenbankstrukturen von Farringtonit, Struvit, Newberyit und Bruschiit zusammen mit einem Chebychev Untergrund-Modell vierter Ordnung und einem Cu-K α -Emissionsprofil [174]. Tabelle 2 gibt eine Übersicht der eingestellten Parameter für die durchgeführten Messungen.

Tabelle 2: Eingestellte Parameter für die Messung mittels XRD.

Anregungswellenlänge	1,5405 nm =Cu Ka	Aperturblende	6 mm
Generatorstrom	40 mA	Streustrahlblende	2 mm
Röhrenspannung	40 kV	Filter	Ni 12 μ m
Increment	0,02	Detektorblende	0,6 mm
Scanspeed	6 s/step		
Messbereich	2 Theta = 20°-40°		
Mode	locked coupled		

3.10 Rasterelektronenmikroskop (REM)

Mittels eines Rasterelektronen–Mikroskops DSM 940 (Carl Zeiss AG, Oberkochen) wurde das Gefüge der Prüfkörper an den Bruchflächen nach erfolgter Druckbelastung untersucht. Um eine leitfähige Oberfläche zu erhalten, erfolgte eine vorherige Goldbedampfung mit dem Sputter Coater K550 (Fa. Emitech). Dabei wurde ein großes Augenmerk darauf gelegt, dass die aufgedampfte Goldschicht nicht zu stark wurde, da sonst die feinen Strukturen des Bruchstückes abgedeckt würden. Da die Abtastung mit dem Elektronenstrahl im Hochvakuum stattfindet, mussten die Objekte außerdem vor der Bedampfung so präpariert werden, dass sie absolut wasserfrei waren [175]. Die Beschleunigungsspannung betrug 10 kV, die Vergrößerung variierte.

4. Ergebnisse

4.1 Eigenschaften von Struvit bei Variation des P/L-Verhältnisses

4.1.1 Herstellung von Magnesiumphosphat durch Sinterung und Mahlung

Das für alle Versuche verwendete Ausgangsmaterial $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ wurde durch Sinterung der beiden Edukte $\text{Mg}(\text{OH})_2$ und $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, entsprechend einem molaren Verhältnis von 1:2, hergestellt. Die Sinterung im Sinterofen erfolgte bei einer Temperatur von 1000°C für eine Zeit von 5 Stunden. Der entstandene Sinterkuchen wurde mittels Mörser und Pistill zerkleinert und bis zu einer Pulvergröße von $<355 \mu\text{m}$ manuell gesiebt. Anschließend wurde das $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ Pulver in der Planetenkugelmühle für 2 Stunden bei 200 Umdrehungen mit Wechselrichtung aktiviert. Bei dieser Prozedur entstand immer ein rein weißes Pulver, das nach röntgendiffraktometrischer Analyse phasenrein ($>99\%$) war und als Edukt zur Herstellung der in dieser Arbeit untersuchten Knochenzemente diente. Das Röntgendiffraktogramm in der Abbildung 3 bestätigt die Entstehung von Farringtonit nach Sinterung und 2-stündiger Mahlung. Sämtliche Peaks sind deckungsgleich mit dem Referenzbeugungsmuster von syn- $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ (Farringtonit) (PDF-Nr.: 00-033-0876).

4.1.2 Herstellung von Struvit durch Variation des P/L-Verhältnisses

Für die Herstellung der Probenkörper aus Struvit wurde Farringtonit mit 3.5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Lösung 0, Tabelle 1) angemischt. Es wurden unter Variation der Menge der Anmischflüssigkeit 6 Testreihen von Probenkörpern mit den P/L-Verhältnissen 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 und 3,3 hergestellt. Jede Testreihe beinhaltete eine Probenkörperanzahl $n=10-14$ für die Druckfestigkeitsprüfung und $n=5$ für die Dichtebestimmung. Die Konsistenz des angemischten und initial flüssigen Zementes wurde bei der Ermittlung der Verarbeitungszeit bestimmt.

Die beschrifteten Probenbehälter wurden 24 Stunden nach dem Anmischen der Zemente aus der Feuchtigkeitskammer herausgenommen. Im Anschluss daran

wurden die Probenkörper in der statischen Druckprüfmaschine Zwick 1440 (Fa. Zwick–Roell, Ulm) zur Druckfestigkeitsprüfung herangezogen.

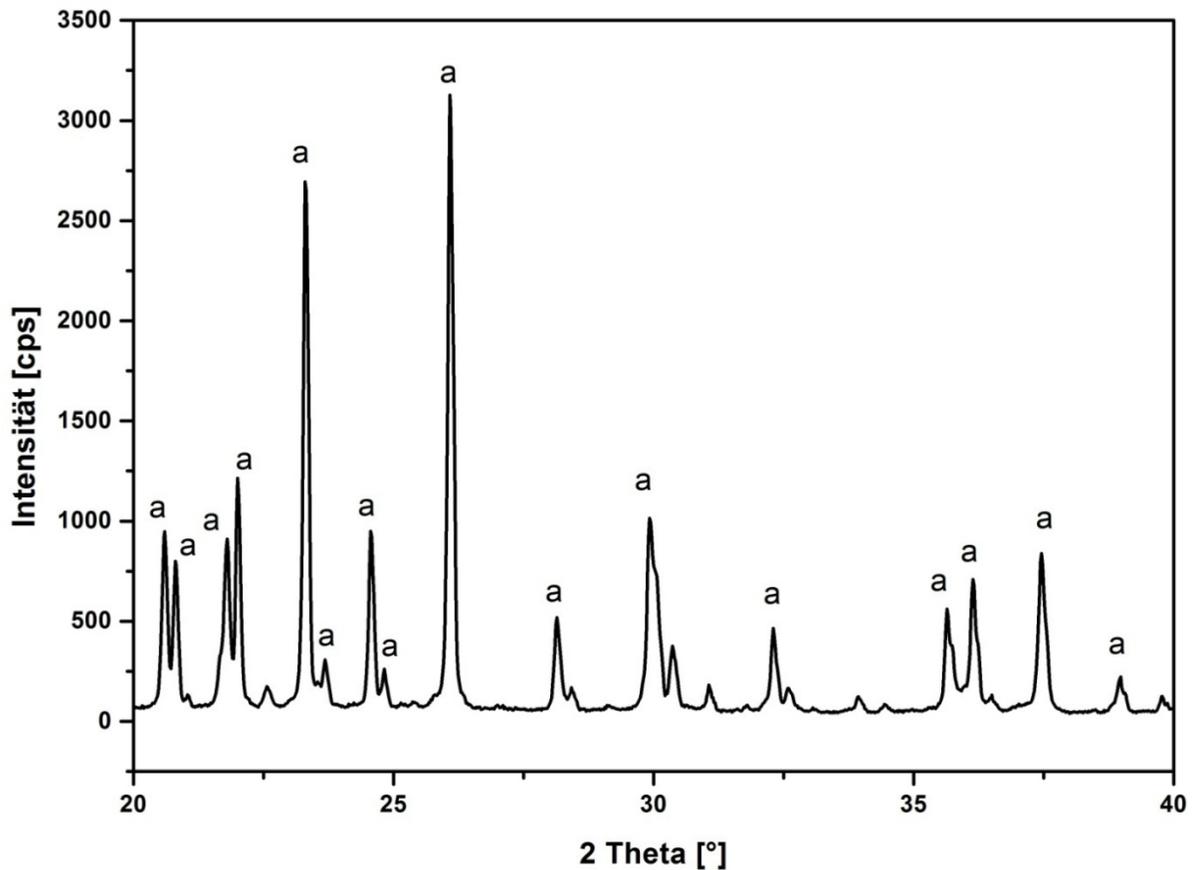


Abbildung 3: Röntgendiffraktogramm des gesinterten und 2 Stunden gemahlene $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$; a: Farringtonit syn ($\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$) (PDF-Nr.: 00-033-0876).

4.1.3 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Konsistenz

Bei der Reaktion von Farringtonit mit der 3,5-molaren di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung war der Zement bei allen untersuchten Pulver-Flüssigkeits-Verhältnissen spätestens nach 50 Minuten abgebunden (Tabelle 3). Die Konsistenz der angemischten Zemente war bei einem P/L-Verhältnis von 1,0–1,5 sehr flüssig und erst nach mehreren Minuten fester. Erst ab einem P/L Verhältnis von 2,5 wies die Zementpaste eine pastöse, gut modellierbare Konsistenz auf, kombiniert mit einer akzeptablen Verarbeitungszeit von annähernd 10 Minuten. Ab einem P/L-Verhältnis von 3,0–3,3 verkürzte sich die Verarbeitungszeit signifikant, die Konsistenz des Zementes wurde merklich zäher und fester. Tabelle 3 zeigt die

Änderung der Konsistenz von abbindendem Struvit in Relation mit dem P/L-Verhältnis.

Tabelle 3: Konsistenz und Verarbeitungszeit während der Herstellung von Struvit mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit einer 3,5 M di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung (Lösung 0) mit PLR-Variation. Druckfestigkeit und Dichte wurden nach einer Auslagerung von einem Tag im Wasserbad bestimmt. $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$: 1000°C, 5 h, <355 μm , 2 h gemahlen

PLR [g / ml]	VZ [min]	Konsistenz	Druckfestigkeit [MPa]	Dichte [mg / mm ³]
1,0	50	Initial sehr flüssiger Zement, formbar nach 23 Minuten	19,72 ± 3,79(n: 14)	1,58± 0,02 (n: 5)
1,5	27	Initial sehr flüssiger Zement, pastös nach 7 Minuten	41,26 ± 6,78(n: 12)	1,69± 0,05 (n: 5)
2,0	21	Initial flüssiger Zement, pastös nach 3,5 Minuten, Formbarkeit nach 5 Minuten, gute Modellierbarkeit, Verflüssigung bei Druckzufuhr	56,13 ± 10,77 (n: 11)	1,84± 0,01 (n: 5)
2,5	10	Initial pastöser Zement, gute Modellierbarkeit nach 2 Minuten	49,36 ± 5,63 (n: 10)	1,88± 0,05 (n: 5)
3,0	7	Initial zähe Masse, gute Modellierbarkeit	48,10 ± 10,68 (n: 10)	1,89± 0,02 (n: 5)
3,3	5-6	Initial zähe Masse, feste Konsistenz	45,60 ± 6,95 (n: 10)	1,90± 0,01 (n: 5)

4.1.4 Einfluss auf Druckfestigkeit und Dichte

Die Druckfestigkeit (CS, in MPa) der Prüfkörper wurde im feuchten Zustand gemessen, da bei Anwesenheit von überschüssigem Wasser der Verlust an NH_3 -Molekülen des Struvits verhindert wird [176]. Für die Testung wurden die Prüfkörper kurz vor der Druckfestigkeitsprüfung aus dem Wasserbad entnommen und in einem nassen Zustand auf ihre Festigkeit hin überprüft. Die Druckfestigkeiten (Tabelle 3) lagen zwischen 19 und 56 MPa nach einer Lagerungsdauer von 1 Tag im Wasserbad.

Die reine Dichte der Prüfkörper wurde im trockenen Zustand gemessen. Dafür wurden die Prüfkörper zuerst für 6 Stunden im Trockenschrank bei 45°C getrocknet. Die Anzahl der Prüfkörper betrug $n=5$, es wurde der Mittelwert angegeben. Die höchste Dichte hatte Struvit mit $1,9 \text{ mg/mm}^3$ bei einem P/L-Verhältnis von 3,3. Bei abnehmendem P/L-Verhältnis nahm gleichzeitig die Dichte ab, so dass Struvit bei einem P/L-Verhältnis von 1,0 die geringste Dichte aufwies.

4.1.5 Kristallographische Charakterisierung der abgebundenen Zemente

Die Röntgendiffraktogramme (Abbildung 4) bestätigten die Umsetzung von Farringtonit zu Struvit durch Anmischung des $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ Pulvers mit 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ bei den P/L-Verhältnissen 1,5, 2,5 und 3,3. Bei einem P/L-Verhältnis von 1,5 wurde mehr Farringtonit zu Struvit umgewandelt als bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 und 3,3. Jedoch zeigte sich, dass auch hier Farringtonit Pulver (PDF-Nr.: 00-033-0876) nicht quantitativ zu Struvit (PDF-Nr.: 00-003-0240) umgesetzt werden konnte.

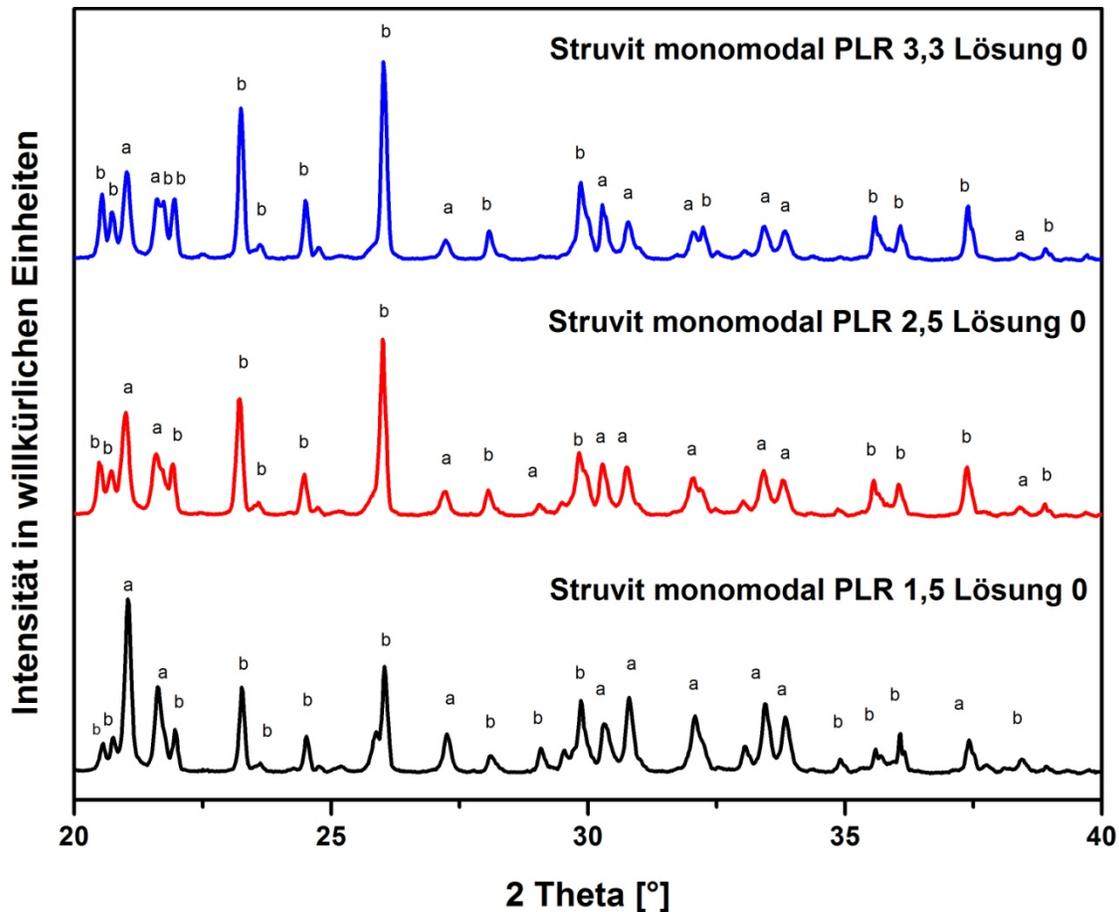
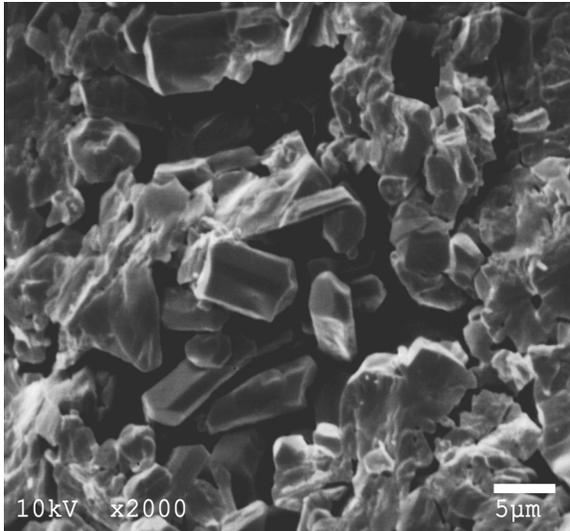


Abbildung 4: Röntgendiffraktogramme von Struvit-Zementen mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $Mg_3(PO_4)_2$ mit einer 3,5-molaren di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung (Lösung 0) bei den P/L-Verhältnissen 1,5, 2,5 und 3,3. a: Struvit ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$) (PDF-Nr.: 00-003-0240), b: Farringtonit syn ($Mg_3(PO_4)_2$) (PDF-Nr.: 00-033-0876).

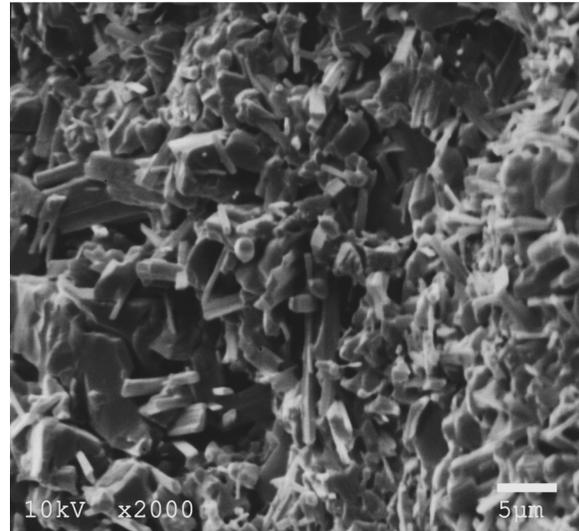
4.1.6 Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung

Im Anschluss an die Druckfestigkeitsprüfung wurden die Struvit Probenkörper der P/L-Verhältnisse 1,0, 2,0, 2,5 und 3,0 zur Untersuchung der Kristallstruktur einer elektronenmikroskopischen Untersuchung unterzogen. Die entstandenen Bruchflächen wurden, wie im Kapitel 3.10 beschrieben, entsprechend präpariert und bei verschiedenen Vergrößerungen fotografiert. Abbildung 5 zeigt die Bilder der Probenkörper, bei den vorgenannten P/L-Verhältnissen, mit 2000facher Vergrößerung. Dabei ließ sich feststellen, dass die Kristallbreite mit zunehmendem P/L-Verhältnis abnimmt, die Länge aber zunimmt. Bei einem P/L-Verhältnis von 1,0 sind die Kristalle breit bis plättchenförmig, bei einem P/L-Verhältnis von 2,0

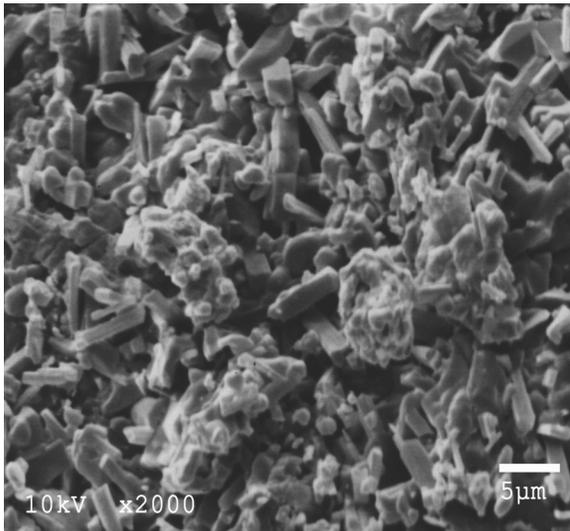
und 2,5 schmäler und länger. Die längsten Kristalle sind bei einem P/L-Verhältnis von 3,0 zu sehen.



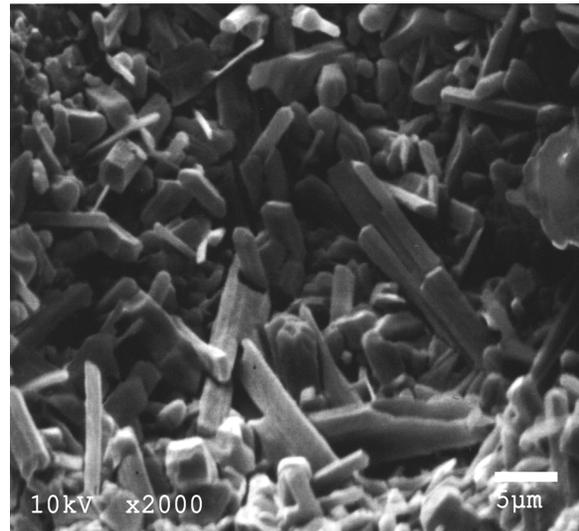
a: PLR 1,0



b: PLR 2,0



c: PLR 2,5



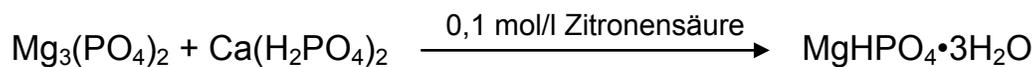
d: PLR 3,0

Abbildung 5: REM-Aufnahmen der Struvit Proben mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $Mg_3(PO_4)_2$ mit einer 3,5-molaren di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung (Lösung 0) bei den P/L-Verhältnissen 1,0, 2,0, 2,5 und 3,0; 2000fache Vergrößerung.

4.2 Eigenschaften von Newberyit bei Variation des P/L-Verhältnisses

4.2.1 Herstellung von Newberyit-Zementen

Bei der Herstellung von Newberyit wurden 60 g Farringtonit (1000°C, 5 h, <355 µm, 2 h 200 RPM 2 Richtungen, 4 Achatkugeln Ø 30 mm) mit 53,37 g Calciumdihydrogenphosphat versetzt und für 30 Sekunden in einer elektrischen Kaffeemühle gemahlen. Das erzeugte Pulver wurde mit einer 0,1-molaren Zitronensäure-Lösung für die Herstellung von Newberyit vermengt:



Es wurden 6 Testreihen von Probenkörpern hergestellt, analog zur Herstellung von Struvit. Die P/L-Verhältnisse für das Anmischen der Zemente waren ebenfalls die gleichen wie bei der Druckfestigkeits- und Dichteprüfung von Struvit, d.h. P/L-Verhältnisse 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0 und 3,3. Jede Testreihe enthielt eine Anzahl von Probenkörper n= 12–15 für die Druckfestigkeitsprüfung und n= 5 für die Dichtebestimmung. Die Konsistenz des flüssigen Zementes wurde bei der Bestimmung der Verarbeitungszeit ermittelt.

Die beschrifteten Probenbehälter wurden 24 Stunden nach dem Anmischen der Zemente aus der Feuchtigkeitskammer herausgenommen, im direkten Anschluss danach wurden die Probenkörper in der statischen Universalprüfmaschine zur Druckfestigkeitsprüfung herangezogen.

4.2.2 Einfluss auf Konsistenz und Verarbeitungszeit

Bei einem Vergleich der auftretenden Konsistenzen während des Anmischvorganges von Struvit und Newberyit zeigten sich deutliche Unterschiede. Die Konsistenz der angemischten Zemente war bei den P/L-Verhältnissen von 1,0 und 1,5 sehr flüssig, bei den P/L-Verhältnissen von 2,0 und 2,5 cremig-pastös und bei den P/L-Verhältnissen von 3,0 und 3,3 fest (Tabelle 4). Insgesamt weist Newberyit durchgehend eine klebrigere Konsistenz im Vergleich zu Struvit auf.

Auch bei der Aufnahme der Verarbeitungszeiten lassen sich deutliche Unterschiede innerhalb der Versuchsreihe belegen. Während bei einem P/L-Verhältnis von 1,0 Newberyit 24 Stunden nach dem Anmischen immer noch flüssig ist und nicht abbindet, beträgt die Verarbeitungszeit bei einem P/L-Verhältnis von 1,5 knapp 23 Minuten. Die schnellste Abbindezeit von etwa 7 Minuten erzielt Newberyit bei einem P/L-Verhältnis von 3,3. Es folgen zeitlich aufsteigend Abbindevorgänge in einer Dauer von 9 Minuten bei einem P/L-Verhältnis von 3,0, 15 Minuten bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 und 20 Minuten bei einem P/L-Verhältnis von 2,0.

Tabelle 4: Konsistenz und Verarbeitungszeit während der Herstellung von Newberyit, durch Versetzung von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ und Zugabe einer 0,1-molaren Zitronensäure-Lösung mit PLR-Variation. Druckfestigkeit und Dichte wurden nach einer Auslagerung von einem Tag im Wasserbad bestimmt. $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$: 1000°C, 5 h, <355 μm , 2 h gemahlen

PLR [g / ml]	VZ [min]	Konsistenz	Druckfestigkeit [MPa]	Dichte [mg / mm ³]
1,0	wird nicht fest	Initial sehr flüssiger Zement, keine Aushärtung	-----	-----
1,5	23	Initial cremig-flüssiger Zement, Luftblaseneinschluss hoch, nach 4 Minuten pastös	2,18 ± 0,31 (n: 13)	1,23± 0,01 (n: 5)
2,0	20	Initial pastöser Zement, Luftblaseneinschluss hoch	6,43 ± 1,46 (n: 12)	1,43± 0,03 (n: 5)
2,5	15	Initial pastöser Zement, Luftblaseneinschluss	14,36 ± 5,68 (n: 15)	1,58± 0,03 (n: 5)
3,0	9	Initial pastös- zäher Zement	22,44 ± 5,44 (n: 13)	1,75± 0,05 (n: 5)
3,3	7	Initial fester, zäher und trockener Zement, sofort nach dem Anmischen modellierbar, klebt am Spatel	29,47 ± 3,98 (n: 13)	1,71± 0,02 (n: 5)

4.2.3 Einfluss auf Druckfestigkeit und Dichte

Sowohl der Druckfestigkeitsversuch als auch der Versuch für die Dichtemessung wurden analog zu der Versuchsreihe von Struvit durchgeführt. Die Probenkörper wurden 24 Stunden nach dem Anmischen in der Feuchtigkeitskammer bei 37°C aufbewahrt, kurz vor dem Versuch aus dem Wasserbad entnommen, auf ihre Maßhaltigkeit mit dem digitalen Messschieber untersucht und letztlich nass zur Druckfestigkeitsprüfung herangezogen.

Die geringste Druckfestigkeit von 2,18 MPa wird bei einem P/L-Verhältnis von 1,5 erzielt. Seine maximale Druckfestigkeit zeigte Newberyit bei einem P/L-Verhältnis von 3,3. In einem Bereich, in dem sich die Zementpasten manuell noch injizieren lassen, werden bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 Druckfestigkeiten von 6,43 MPa, bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 Druckfestigkeiten von 14,36 MPa erzielt. Derart geringe Werte führten später zu der Entscheidung, dass Newberyit mit diesen beiden Pulver-Flüssigkeits-Verhältnissen nicht zu den Injektionsversuchen herangezogen wurde. Bei einem P/L-Verhältnis von 3,0 weist Newberyit eine Druckfestigkeit von 22,44 MPa auf. Vor der Dichteprüfung wurden die Prüfkörper für 6 Stunden im Trockenschrank bei 45°C getrocknet. Die Dichte ist hier bei einem P/L-Verhältnis von 3,0 mit 1,75 mg/mm³ am höchsten. Bei einem P/L-Verhältnis von 3,3 beträgt die Dichte 1,71 mg/mm³, bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 sind es 1,58 mg/mm³, bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 noch 1,43 mg/mm³ und bei einem P/L-Verhältnis von 1,5 lediglich 1,23 mg/mm³ (Tabelle 4).

4.2.4 Charakterisierung der abgebundenen Zemente

Abbildung 6 zeigt die Umsetzung von Magnesiumphosphat mit Calciumdihydrogenphosphat zu Newberyit bei einem P/L-Verhältnis von 1,0 und 3,3. Um überhaupt einen abgebundenen Zement bei einer P/L-Verhältnis von 1,0 zu erhalten, mussten die Probenkörper, die 24 Stunden nach dem Anmischvorgang nicht abgebunden hatten, für mehrere Tage an der Luft abbinden und im Trockenschrank für über 5 h getrocknet werden. Dabei ist allerdings der Umsetzungsgrad bei einem P/L-Verhältnis von 1,0 höher als bei einem

P/L-Verhältnis von 3,3. Zusätzlich wurde bei beiden eine geringe Menge Brushit nachgewiesen (PDF-Nr.: 00-009-0077).

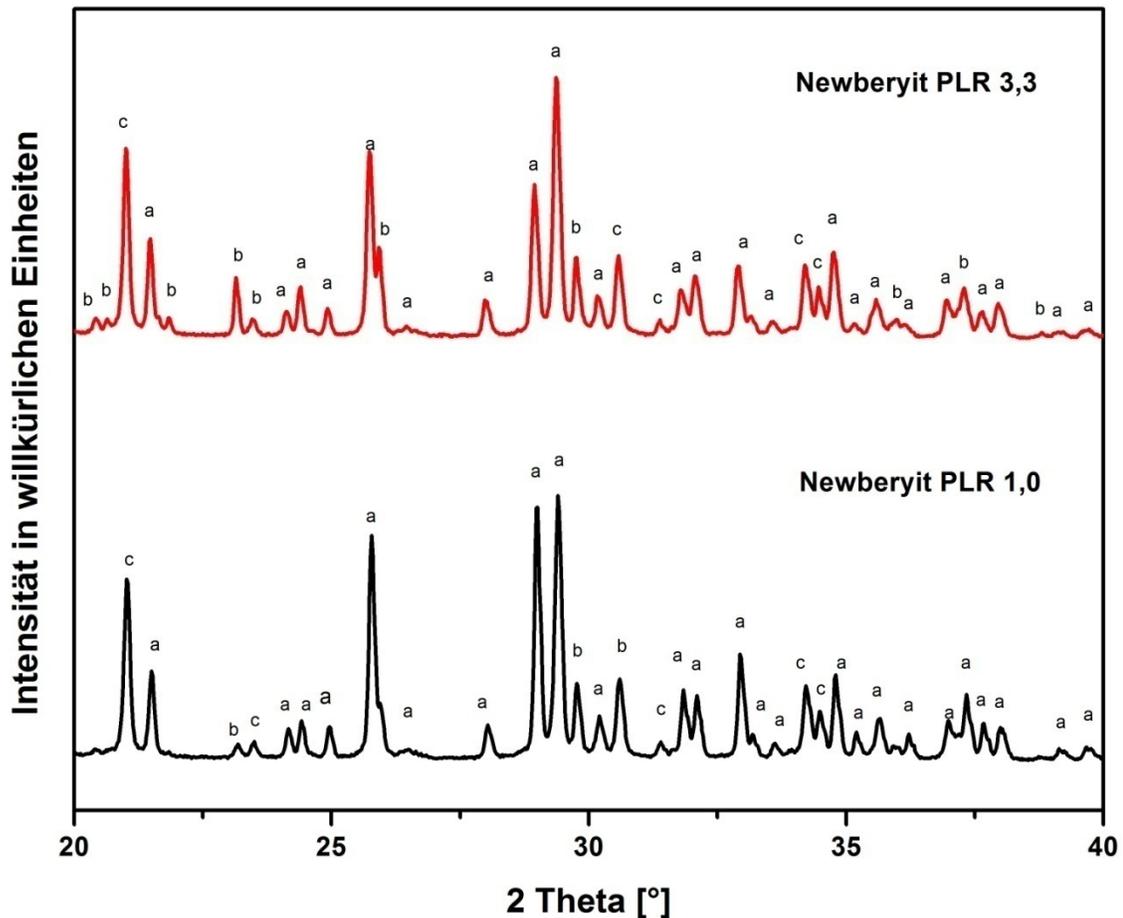
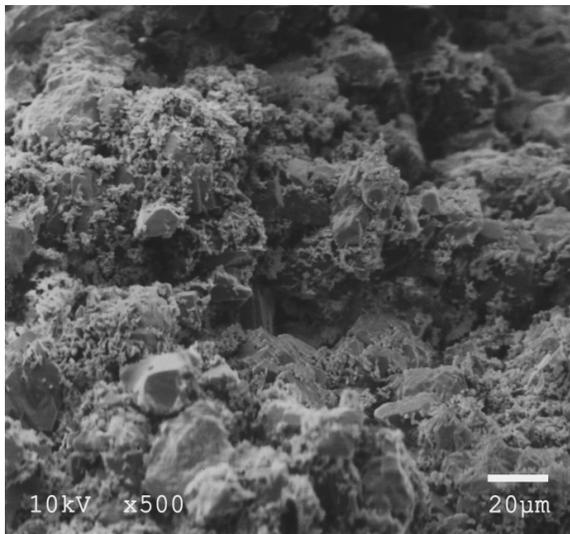


Abbildung 6: Röntgendiffraktogramm von Newberyit, hergestellt durch Versetzung von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ und Zugabe einer 0,1-molaren Zitronensäure-Lösung bei den P/L-Verhältnissen 1,0 und 3,3. a: Newberyit ($\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) (PDF-Nr.: 00-020-0153), b: Farringtonit syn ($\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$) (PDF-Nr.: 00-033-0876), c: Brushit syn ($\text{CaPO}_3(\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (PDF-Nr.: 00-009-0077).

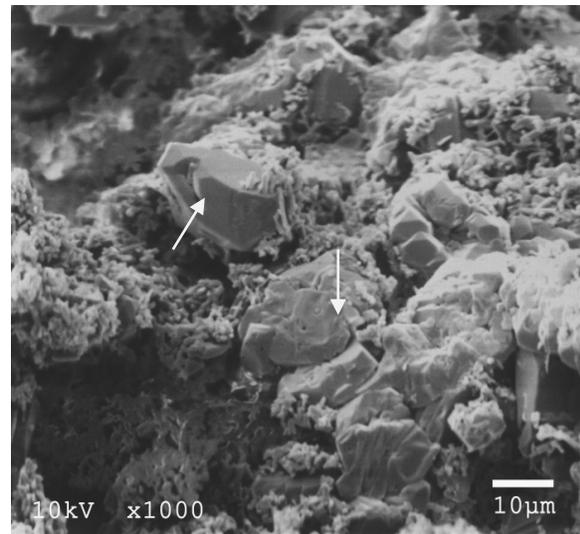
4.2.5 Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung

Die Probenkörper der P/L-Verhältnisse 1,5 und 3,3 wurden nach mechanischer Testung zur Untersuchung der Kristallstruktur elektronenmikroskopisch herangezogen. Abbildung 7 zeigt die Bilder der Probenkörper bei 500- und 1000-facher Vergrößerung. Sowohl die Kristallform als auch die Kristallgröße bleibt unverändert. In der Struktur der Probenkörper sind bei einem P/L-Verhältnis

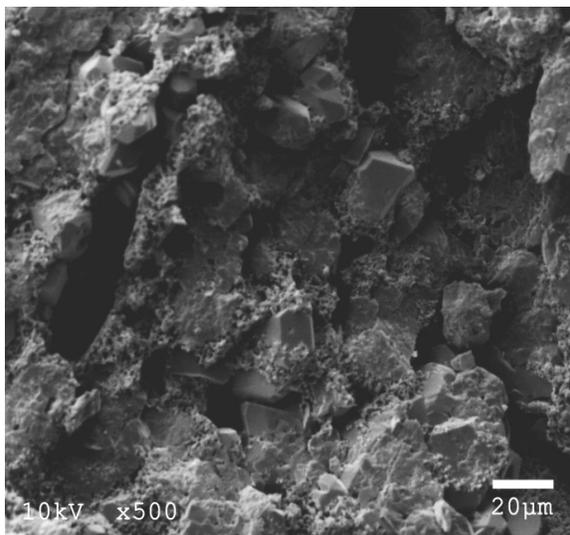
von 3,3 Defekte oder Poren zu sehen (Pfeilmarkierung). Bei einem P/L-Verhältnis von 1,5 sind sie deutlich kleiner.



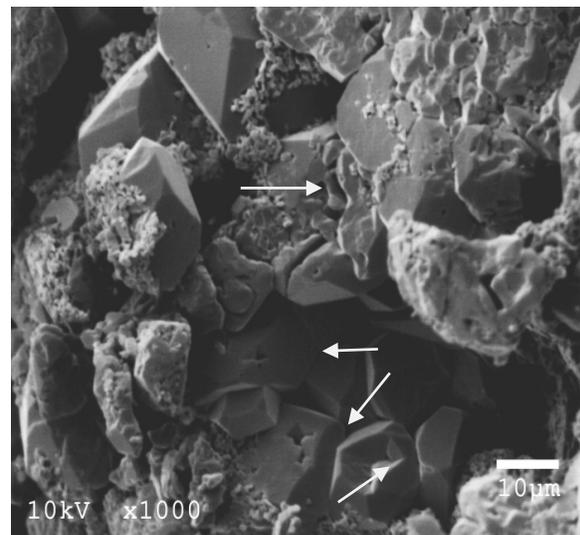
a: PLR 1,5



b: PLR 1,5



c: PLR 3,3



d: PLR 3,3

Abbildung 7: REM-Aufnahmen der gedrückten Newberyit Proben, hergestellt durch Versetzung von $Mg_3(PO_4)_2$ mit $Ca(H_2PO_4)_2$ und Zugabe einer 0,1-molaren Zitronensäure-Lösung bei den P/L-Verhältnissen 1,5 und 3,3; 500fache (a, c) und 1000fache (b, d) Vergrößerung.

4.2.6 Temperaturentwicklung bei Newberyit und Struvit Zement

Bei der Herstellung von Struvit und Newberyit wurde jeweils eine Temperaturmessung durchgeführt, um die Temperaturentwicklung während der Abbindephase beider Zemente zu untersuchen. Newberyit zeichnet sich aus durch eine rasante Erwärmung, die eine Temperaturspitze von 96°C in der dritten Minute erreicht. Nach 14 Minuten fällt die Temperatur auf 50°C ab. Hingegen steigt die Temperatur beim Aushärten von Struvit initial langsamer an, erreicht eine maximale Temperatur von $54,3^{\circ}\text{C}$ in der achten Minute und fällt im Vergleich zu Newberyit langsamer ab. Nach 22 Minuten wird bei Newberyit Körpertemperatur erreicht, bei Struvit hingegen dauert der Abkühlungsprozess auf 37°C fast 27 Minuten (Abbildung 8).

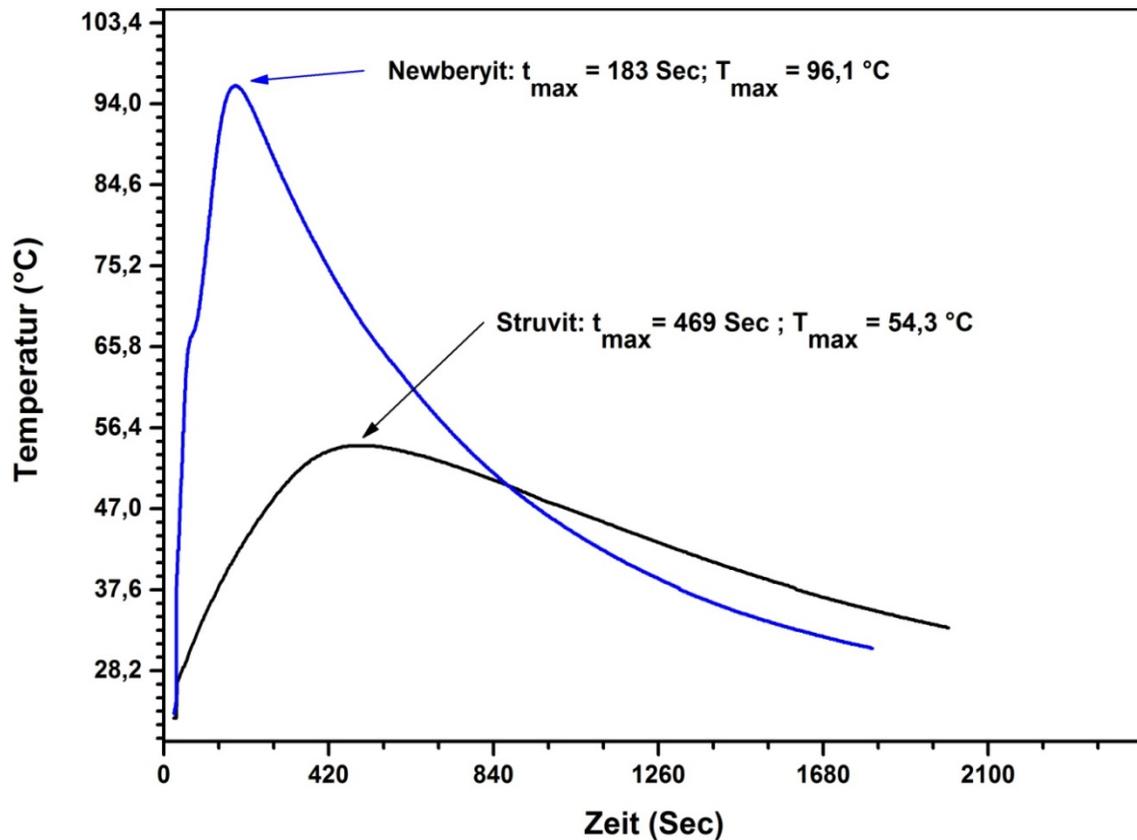


Abbildung 8: Temperaturentwicklung bei der Umsetzung von Struvit mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ bei PLR 2,5 und von Newberyit, hergestellt durch Versetzung von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ und Zugabe einer 0,1-molaren Zitronensäure-Lösung bei PLR 2,5.

4.3 Eigenschaften von Struvit-Zementen mit unterschiedlichem Citratgehalt

4.3.1 Herstellung und Anwendung der modifizierten Lösung

In dieser Versuchsreihe wurde untersucht, welche Auswirkungen ein stufenweiser Austausch der $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ Lösung durch eine $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ Lösung (Fluka[®] Analytikal) auf die Druckfestigkeit von Struvit nimmt. Das Ziel war es, eine möglichst konzentrierte di-Ammoniumhydrogencitrat Lösung herzustellen.

Als erste Testlösung wurde eine 7-molare $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ -Lösung hergestellt. Die Konsistenz der Zementpaste war bei einem P/L-Verhältnis von 1,0 und 1,5 sehr flüssig. Bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 und 2,5 bildete sich eine pastöse Zementkonsistenz aus, in der nach dem Anmischvorgang ein hoher Luftblaseneinschluss zu verzeichnen war. Ab einem P/L-Verhältnis von 3,0 wurde die Zementpaste zunehmend zäh. Es war anschließend unmöglich, das Farringtonit-Pulver mit dieser Lösung in einem P/L-Verhältnis von 3,3 zu mischen, da das Pulver nicht homogen mit der 7-molaren $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ -Lösung vermischt werden konnte. Die Probenkörper, die mit einem P/L-Verhältnis von 1,0, 1,5 und 2,0 hergestellt worden waren, zeigten sich nach 24 Stunden in einem noch nassen und kaum abgebundenen Zustand. Auch bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 und 3 waren die Probenkörper für einen Druckfestigkeitsversuch nicht geeignet, da aus dieser Mischung eine stark klebrige und ebenfalls feuchte, nicht abgebundene Zementmasse resultierte. Die gleichen Anmischversuche wurden mit einer 3,5-molaren $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ -Lösung durchgeführt, wobei die Konsistenz der Probenkörper derjenigen aus dem vorhergehenden Versuch ähnelte. Die einzigen Probenkörper, die 24 Stunden nach ihrer Lagerung in der Feuchtigkeitskammer fest wurden, entstanden aus einer Zementpaste, die unter Verwendung des P/L-Verhältnisses von 2,0 und 2,5 hergestellt wurden. Anschließend wurden die Lösungen 0 bis 7, die in der Tabelle 1 aufgelistet sind, angesetzt.

4.3.2 Herstellung der Struvit Probenkörper mit unterschiedlichem Citratgehalt

Es wurden 7 Testreihen von Probenkörpern mit einer Anzahl von $n = 10-14$ für die Druckfestigkeitsprüfung und $n = 4-5$ für die Dichtebestimmung hergestellt. Das P/L-Verhältnis blieb konstant bei 2,5 und jede Testreihe wurde durch das Anmischen von Farringtonit mit einer der Lösungen 1-7 aus Tabelle 1 hergestellt. Die Auslagerung betrug 1 Tag, die Versuchsdurchführung verlief analog zu den bisher durchgeführten Druckfestigkeitsprüfungen.

4.3.3 Einfluss auf Konsistenz und Verarbeitungszeit

Die Konsistenz (Tabelle 5) der Struvit Probenkörper war im Allgemeinen bis zu der Verwendung von Lösung 2 ($2,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 1,0 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$) pastös. Bei weiterer Erhöhung der Menge an zugesetztem di-Ammoniumhydrogencitrat nahmen die angemischten Zemente zusehends eine flüssigere Konsistenz. Dieser Effekt schlägt sich auch hier in der gemessenen Verarbeitungszeit nieder, die bis zu der Verwendung der Lösung 3 ($2,0 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 1,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$) eine Dauer von 7 bis 7,5 Minuten erreicht. Die Verarbeitungszeit stieg von 14 Minuten bei Verwendung der Lösung 4 ($1,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 2,0 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$) auf über 60 Minuten bei Verwendung der Lösung 7 ($3,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$) an (Tabelle 5).

4.3.4 Einfluss auf Druckfestigkeit und Dichte

Wie Tabelle 5 zeigt, wies das bei Verwendung der Lösung 1 ($3,0 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 0,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$) hergestellte Struvit mit 64,55 MPa die höchste Druckfestigkeit auf. Bei Verwendung der reinen $3,5 \text{ M}$ di-Ammoniumhydrogenphosphat Lösung (Lösung 0) fiel die Druckfestigkeit schon signifikant auf einen Wert von 49,36 MPa. Erhöhte sich die zugesetzte Menge an di-Ammoniumhydrogencitrat, verschlechterte sich die Druckfestigkeit von 39 MPa (Lösung 2 - $2,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 1,0 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$) auf sehr geringe 3,77 MPa (Lösung 7 - $3,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$) ab, demzufolge zeigten diese Zemente eine schlechte mechanische Festigkeit.

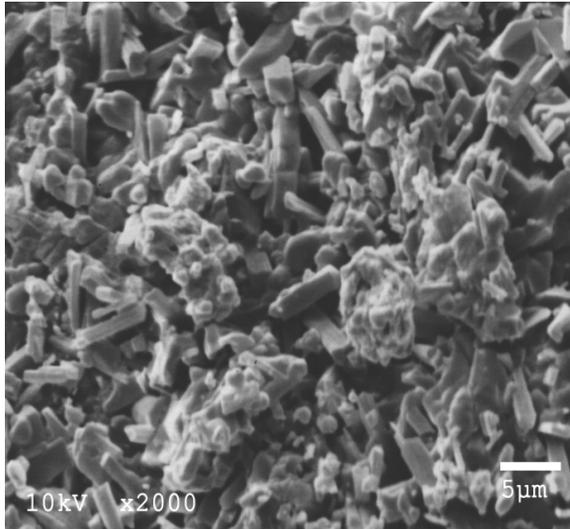
4. Ergebnisse

Tabelle 5: Konsistenz und Verarbeitungszeit während der Herstellung von Struvit mit monomodaler Partikelgrößenverteilung durch Anmischen von $Mg_3(PO_4)_2$ mit den Lösungen 0 bis 7 bei PLR 2,5. Druckfestigkeit und Dichte wurden nach einer Auslagerung von einem Tag im Wasserbad bestimmt. $Mg_3(PO_4)_2$: 1000°C, 5 h, <355 μm , 2 h gemahlen

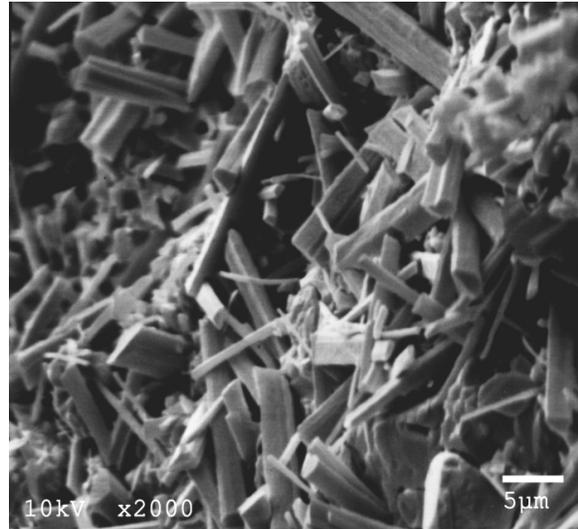
Flüssige Phase	VZ [min]	Konsistenz	Druckfestigkeit [MPa]	Dichte [mg / mm ³]
Lösung 0 3,5 M $(NH_4)_2HPO_4$	10	Initial pastöser Zement, nach 2 Minuten gut modellierbar	49,36 ± 5,63 (n: 10)	1,88± 0,05 (n: 4)
Lösung 1 3,0 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 0,5 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$	7	Initial sehr gut mit dem Spatel applizierbarer Zement, klebt nicht am Spatel fest	64,55 ± 10,99 (n: 13)	1,85± 0,01 (n: 5)
Lösung 2 2,5 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 1,0 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$	7.5	Initial flüssiger Zement, zieht nach 1 Minute an, anschließend gut applizierbar	39,00 ± 9,73 (n: 13)	1,75± 0,01 (n: 5)
Lösung 3 2,0 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 1,5 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$	10	Initial flüssiger Zement, zieht nach 4 Minuten an	23,96 ± 7,17 (n: 12)	1,72± 0,05 (n: 5)
Lösung 4 1,5 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 2,0 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$	14	Initial flüssiger Zement, zieht nach 10 Minuten an, leichte Luftblaseneinschlüsse	12,90 ± 6,22 (n: 12)	1,66± 0,10 (n: 5)
Lösung 5 1,0 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 2,5 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$	16.5	Initial flüssiger Zement, einige Luftblaseneinschlüsse	11,31 ± 4,05 (n: 11)	1,53± 0,01 (n: 4)
Lösung 6 0,5 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 3,0 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$	17	Initial sehr flüssiger Zement	3,87 ± 0,94 (n: 14)	1,54± 0,10 (n: 5)
Lösung 7 3,5 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$	> 60	Initial sehr flüssiger Zement	3,77 ± 1,02 (n: 14)	1,48± 0,04 (n: 5)

Die Dichte fiel mit steigendem Citratgehalt kontinuierlich und konstant ab (Tabelle 5). Struvit, welches mit einer reinen 3,5-molaren di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung hergestellt wurde, zeigte mit 1,88 mg/mm³ seine größte, bei

Verwendung einer reinen 3,5-molaren di-Ammoniumhydrogencitrat-Lösung mit $1,48 \text{ mg/mm}^3$ seine geringste Dichte. Vor der Dichtepfung wurden die Probenkörper für 6 Stunden im Trockenschrank bei 45°C getrocknet.



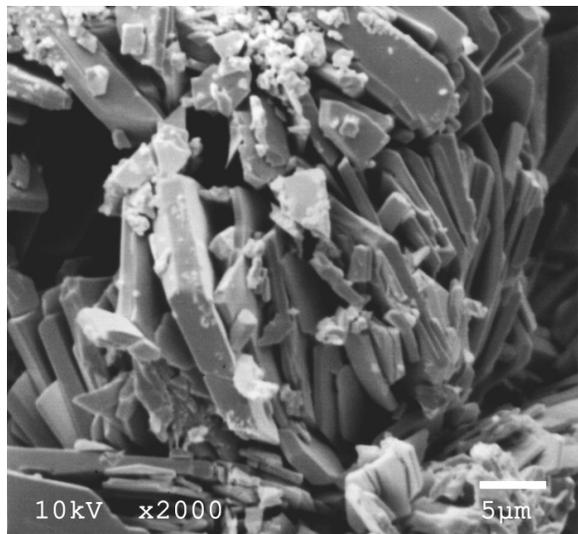
a: Lösung 0
3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$



b: Lösung 1
3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$



c: Lösung 2
2,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$



d: Lösung 3
2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$

Abbildung 9: REM-Aufnahmen der Struvitzemente mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit den Lösungen 0 bis 3 bei PLR 2,5; 500fache (c) und 2000fache (a, b, d) Vergrößerung.

4.3.5 Rasterelektronenmikroskopische Charakterisierung

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Struvit Probenkörper bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 unter Verwendung der verschiedenen Lösungen als flüssige Phase zeigte, dass bei steigender Citratkonzentration die Kristallgröße deutlich zunahm. In Abbildung 9 ist zu erkennen, dass Struvit bei Verwendung einer reinen di-Ammoniumhydrogenphosphat Lösung (Lösung 0) aus kleineren, abgerundeten Kristallen bestand. Die Kristalle waren bei einer Lösung aus 3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 1) dünn und manche nadelförmig. Bei Verwendung einer Lösung aus 2,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 2) wurden die Kristallen breiter und bei steigendem Zusatz von Citrationen (Lösung 3) waren sie eher plättchenförmig und neigten zur Agglomerationsbildung (Abbildung 9d).

4.3.6 Einfluss auf die Temperaturentwicklung bei der Abbindereaktion von Struvit

Sowohl das Erreichen der Höchsttemperatur sowie der folgende Abfall der Temperatur wurden im Vergleich zur reinen 3,5-molaren di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung (Lösung 0) durch den Einsatz von Citrationen beeinflusst. Je mehr Citrat in der flüssigen Phase enthalten war, desto schneller erfolgte der Anstieg und der Abfall der Temperatur bis zum Erreichen der 37°C-Marke. Es zeigte sich, dass es zu Differenzen in der Temperaturerhöhung von bis zu 18°C kommt, wenn die Abbindereaktion von Struvit unter Zusatz von Citrationen zu der eingesetzten di-Ammoniumhydrogenphosphat Lösung abläuft. Jedoch reduzierte sich die Höchsttemperatur von 72,7°C (bei Verwendung einer Lösung aus 2,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ – Lösung 2) um knapp 7°C auf 68,3°C, allein durch die Reduzierung der Menge an zugesetztem di-Ammoniumhydrogencitrat um 0,5 M. Bei einem Vergleich der hier getesteten Struvit-Zemente wurde eine Temperatur von 37°C zuerst bei Struvit mit dem größten Citratzusatz innerhalb von 15 Minuten erreicht. Bei Verwendung von reiner 3,5-molaren di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung (Lösung 0) vergehen 27 Minuten (Abbildung 10).

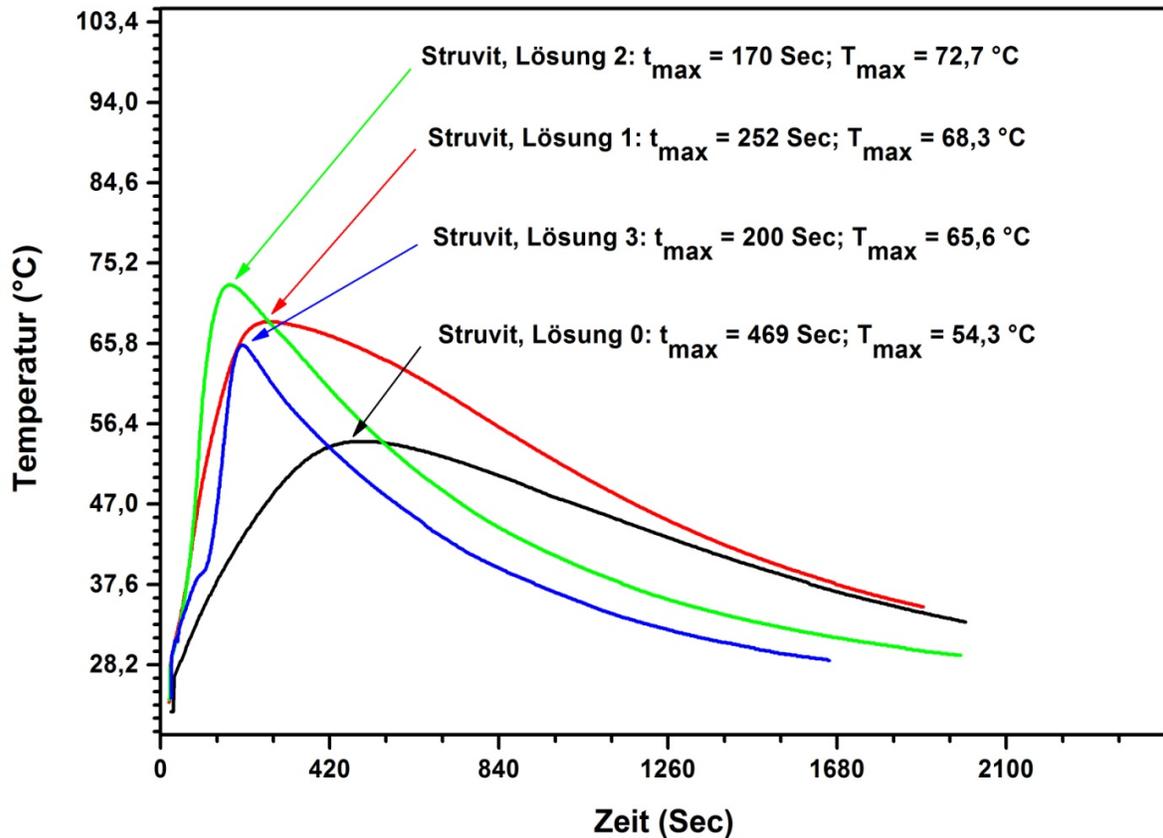


Abbildung 10: Temperaturentwicklung bei der Umsetzung von Struvit mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $Mg_3(PO_4)_2$ mit den Lösungen 0 bis 3 bei PLR 2,5.

4.4 Vorbereitung und Durchführung der Injektionsversuche

Da die Untersuchungen und Entwicklungen injizierbarer Magnesiumphosphatzemente als Knochenersatzwerkstoffe nicht soweit fortgeschritten sind wie die der Calciumphosphatzemente, wurde in dieser Arbeit für die Änderung verschiedener Parameter, die die Eigenschaften der Injizierbarkeit des MPC beeinflussen könnten, auf die Literatur der CPC zurückgegriffen. So war eine Untersuchung dahingehend möglich, ob die Änderung ausgesuchter Parameter, die positive Auswirkungen auf die Injizierbarkeit der CPC haben, den gleichen Effekt auch auf die injizierbaren MPC erzielen würden.

Magnesiumphosphatzemente können genauso wie die Calciumphosphatzemente vor dem Abbinden als hochgefüllte keramische Schlickersuspensionen betrachtet werden. Injizierbare MPC mit adäquaten rheologischen Eigenschaften wären für Operationstechniken an schwer erreichbaren Defekten durch minimalinvasive Applikation der Zementpaste, beispielsweise im Bereich der Vertebroplastie, indiziert. Die Rheologie und Viskosität der Zementpasten wird hauptsächlich durch die verwendete Menge der flüssigen Phase (Anmischflüssigkeit), die Partikelgrößenverteilung und die Kornform sowie durch die Oberflächenladung (Zeta-Potential) der Zementpartikel im Elektrolytkontakt bestimmt.

In Kapitel 3.6 wurde kurz die Durchführung der Injektionsversuche beschrieben. Dabei war es wichtig, eine bestimmte Systematik und Reihenfolge zu entwickeln, die einen reibungslosen Ablauf der Versuche gewährleisten würde. Nach mehreren manuellen Versuchen, die sich in der Kanüle befindende Zementmasse auszudrücken, wurde festgestellt, dass ein zügiges Arbeiten, vom Anmischen über das Befüllen der Kanüle bis hin zur getesteten Injektion, notwendig war. Um fehlerhafte Ergebnisse zu vermeiden war es indiziert, nach jedem Befüllen der Luer-Lock Spritze möglichst die ganze Luft, die sich zwischen dem Stempel und dem Zement befand, aus der Spritze zu entfernen. Dies geschah durch Klopfen der aufrecht gehaltenen Spritze mit nach oben zeigender Kanüle. Dadurch konnte die Zementpaste innerhalb der Kanüle auf den Stempel rutschen und die Luftblasen nach oben steigen. Durch Betätigen des Stempels konnte einerseits die Zementpaste direkt an die innere Kanülenöffnung transportiert werden und die Luft komplett entweichen. War dies nicht der Fall, führte die Druckerhöhung zur Erwärmung der Luftanteile im Inneren des Zementes und damit zu einer vorzeitigen Abbindung aufgrund der Reaktionsbeschleunigung, so dass der Zement nicht mehr oder nur teilweise injiziert werden konnte.

4.5 Injizierbare MPC mit unterschiedlichem Citratgehalt und monomodaler Partikelgrößenverteilung

Bei den ersten Injektionsversuchen wurde Pulver mit einer monomodalen Partikelgrößenverteilung verwendet. Das 2 Stunden lang gemahlene $Mg_3(PO_4)_2$ Pulver, das für die Druckfestigkeitsprüfungen angewendet wurde, war gleichzeitig auch das Ausgangsedukt der injizierbaren Magnesiumphosphatzemente. Die 3,5-molare di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung (Lösung 0) diente als flüssige Phase. Anhand der manuellen Injektionsversuche wurde anfänglich getestet, wie sich die Injektionseigenschaften des Zements bei verschiedenen P/L-Verhältnissen ändern. Es wurde festgestellt, dass bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 die Zementpaste eine ausreichend flüssige Konsistenz besaß, um sie zu injizieren. Bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 jedoch war es unmöglich, selbst ohne die Verwendung einer aufgesetzten Injektionskanüle, die Zementpaste mit einer maximalen Handkraft zu injizieren. Während des Auspressvorgangs aus dem Injektionswerkzeug kam es zu einer Phasenseparation von flüssiger und fester Zementphase (filter-pressing) [79]. Eine Erniedrigung der Zementviskosität konnte in der Regel durch die Verwendung einer größeren Flüssigkeitsmenge erreicht werden [80], deshalb konnte der Zement bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 injiziert werden, was natürlich auch bei den P/L-Verhältnissen 1,5 und 1,0 ohne großen Anpressdruck geschah. Allerdings wirkte sich dies negativ auf die Festigkeit der ausgehärteten Zementmatrix aus, da die flüssige Phase als Porenbildner zur Erhöhung der Porosität und damit zur Abnahme der Festigkeit führte [177].

In der Vergangenheit setzten sich verschiedene Autoren mit der Verbesserung der Injektionseigenschaften von CPC durch Modifikation der Zementpaste mit Additiven auseinander [80, 178–182]. Eine grundlegende Anforderung an entsprechende Additive ist deren Biokompatibilität. Darüber hinaus darf der Zusatz keine inhibierende Wirkung auf die Abbindereaktion der Zemente haben. Überwiegend führte die Mehrzahl dieser Additive zu einer Erniedrigung der Viskosität der flüssigen Zementphase, durch welche die Phasenseparation

während des Auspressvorgangs verringert wurde. Gbureck et al. [117, 183, 184] untersuchten den Effekt der elektrostatischen Aufladung der Zementpartikel (Zeta-Potential) durch Adsorption mehrfach geladener Ionen (z.B. Citrat). Dabei werden infolge elektrostatischer Abstoßung die interpartikulären Anziehungskräfte kompensiert. Hierdurch werden Partikelagglomerate innerhalb der Zementpaste effektiv dispergiert, so dass bei gleicher Flüssigkeitsmenge die Zementpaste homogener ist und eine geringere Viskosität aufweist.

Aufgrund der Ergebnisse aus den manuellen Auspressversuchen wurde beschlossen, als ersten Parameter den Citratgehalt der flüssigen Phase zu ändern. Damit sollte überprüft werden ob es überhaupt möglich wäre, den Zement mit monomodaler Partikelgrößenverteilung bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 zu injizieren und ob die verwendete Kraft, bei steigendem Citratgehalt, verringert werden konnte. Es wurden Lösungen mit unterschiedlich hohem Zusatz an di-Ammoniumhydrogencitrat verwendet (Tabelle 1). Die erste Testlösung aus 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ enthielt kein Citrat, für die nachfolgenden Testlösungen wurde der Zusatz von $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ schrittweise um 0,5 M bis zu einer Lösungszusammensetzung aus 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 3) erhöht. Bei den Injektionsprüfungen wurden nur die Zemente mit den P/L-Verhältnissen von 2,0 und 2,5 angemischt. Für jedes Pulver-Flüssigkeitsverhältnis und für jede eingesetzte Lösung wurden 4 Experimente durchgeführt, anschließend wurde aus dem ermittelten Kraft-Weg Diagrammen die mittlere Injizierbarkeit berechnet. Das Leergewicht von allen verwendeten Spritzen mit aufgesetzter Kanüle wurde vor jeder Injektionsprüfung bestimmt, ebenso das Gewicht der befüllten Spritze vor und nach dem Injektionsversuch.

4.5.1 Injizierbarkeit mit unterschiedlichem Citratgehalt bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 und monomodaler Partikelgrößenverteilung

Bereits im ersten Versuch wurde deutlich, dass die Modifikation der di-Ammoniumhydrogenphosphat Lösung mit der Zugabe von Citrat einen positiven Einfluss auf die rheologischen Eigenschaften des Zements hatte. Die Viskosität

wurde verringert und die Zementpaste ließ sich ohne viel Druck und ohne Gefahr einer Verstopfung der Kanüle problemlos injizieren. Dieser positive Effekt konnte durch eine steigende Citratkonzentration verstärkt werden. Das zeigt, dass die benötigte Kraft bei der Applikation der Paste unter Verwendung einer Lösung aus 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ mit 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 3) um 10 bis 20 N niedriger war als die benötigte Kraft bei einer reinen Lösung aus 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Lösung 0) (Abbildung 11).

Die Injizierbarkeit verbesserte sich mit steigendem Citratgehalt, so dass bei den Lösungen aus 2,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 2) und 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 3) eine vollständige Injektion der Zementpaste problemlos durchzuführen war. Der Wert des Auspressgehaltes lag bei über 98% (Tabelle 6). Eine 100 prozentige Auspressung war nicht möglich, da immer ein kleiner Teil des Zementes in der Kanüle verblieb. Bei der reinen $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ Lösung (Lösung 0) konnte etwas über die Hälfte appliziert werden, die Injizierbarkeit lag bei 78%. Bei Verwendung einer Lösung aus 3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 1) betrug diese 87%.

Tabelle 6: Injizierbarkeit von Struvit mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit den Lösungen 0, 1, 2, und 3, bei den P/L-Verhältnissen 2,0 und 2,5.

Flüssige Phase	PLR [g / ml]	Injizierbarkeit [%]	PLR [g / ml]	Injizierbarkeit [%]
Lösung 0	2,0	77,67 ± 22,41 (n: 3)	2,5	19,81 ± 20,65 (n: 3)
Lösung 1		87,67 ± 2,20 (n: 3)		46,90 ± 7,20 (n: 3)
Lösung 2		98,73 ± 0,10 (n: 2)		53,61 ± 0,70 (n: 2)
Lösung 3		98,92 ± 0,09 (n: 3)		98,04 ± 0,82 (n:3)

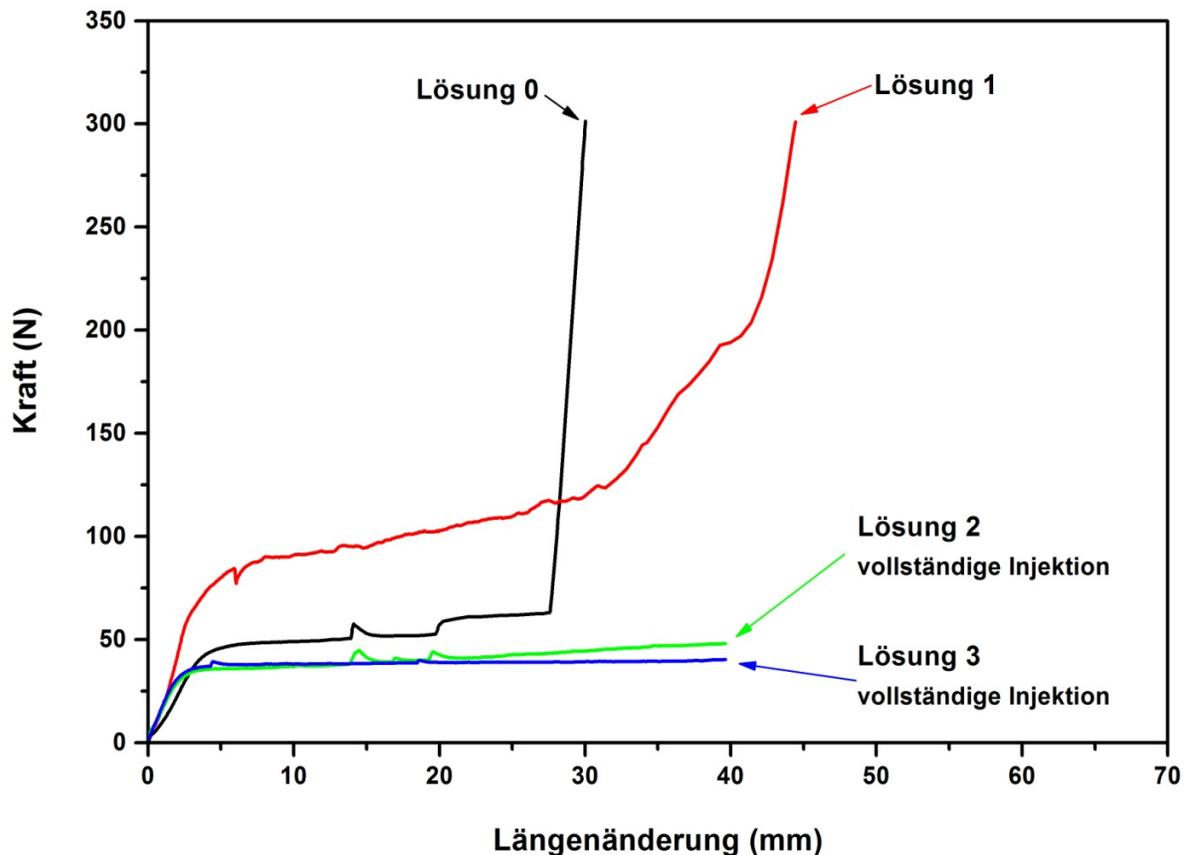


Abbildung 11: Kraft-Weg-Diagramm der Injektion von Struvit mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit den Lösungen 0, 1, 2, und 3, bei dem P/L-Verhältnis 2,0.

4.5.2 Injizierbarkeit mit unterschiedlichem Citratgehalt bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 und monomodaler Partikelgrößenverteilung

Wie im Kapitel 4.5 erwähnt wurde war es annähernd unmöglich Struvit, das aus Farringtonit und einer 3,5-molaren di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung hergestellt wurde, in einem P/L-Verhältnis von 2,5 aus der Spritze zu injizieren. Hier zeigte sich eine Injizierbarkeit von nur 20%. Bei steigendem Citratgehalt erhöhte sich die Injizierbarkeit von Struvit bei diesem P/L-Verhältnis signifikant, so dass bei Hinzuführung einer 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ Lösung eine vollständige Injektion der Zementpaste unter Anwendung von etwa 90 Newton möglich war (Abbildung 12). Bei Verwendung der Lösung 3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 1) stieg die Injizierbarkeit auf 46,90% bei der Lösung 2,5 M

$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 2) als flüssige Phase stieg die Injizierbarkeit auf 53,61% (Tabelle 6).

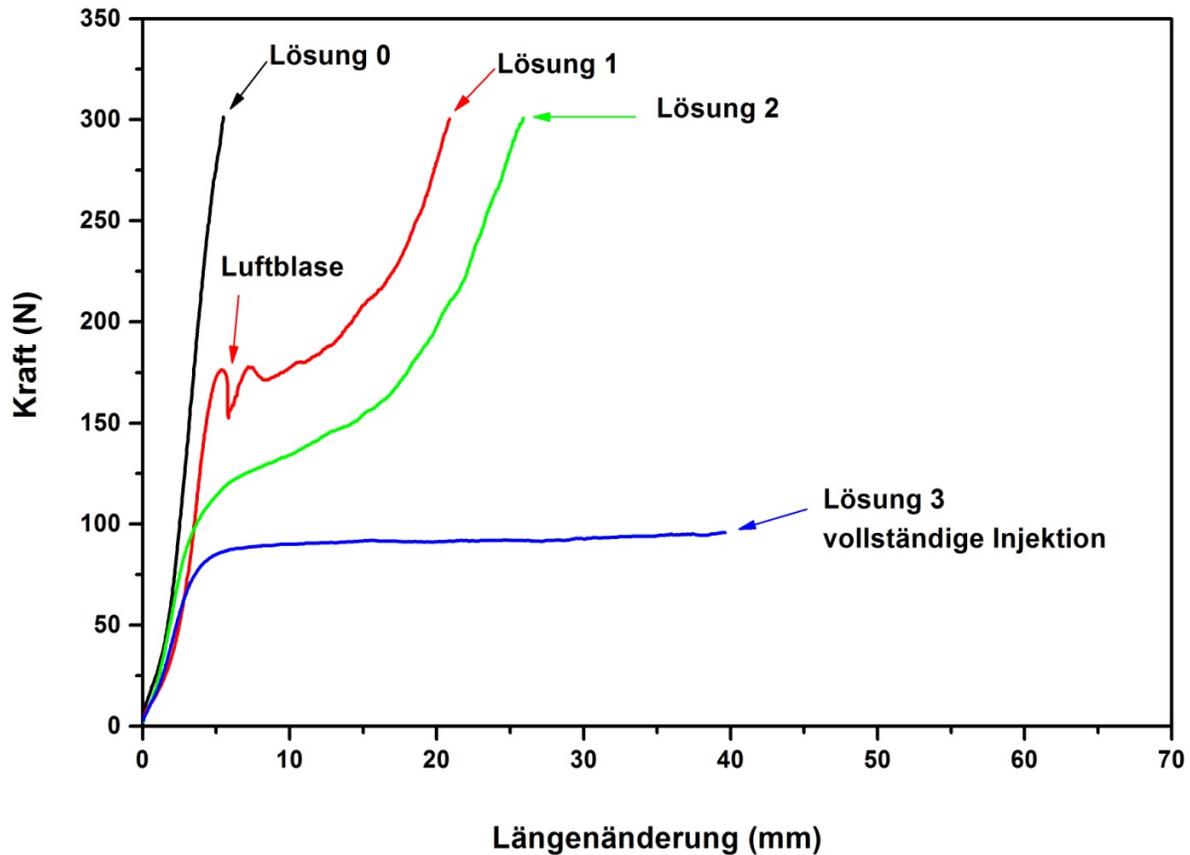


Abbildung 12: Kraft–Weg–Diagramm der Injektion von Struvit mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit den Lösungen 0, 1, 2, und 3, bei dem P/L–Verhältnis 2,5.

4.6 Injizierbare Magnesiumphosphatzemente mit unterschiedlichem Citratgehalt und bimodaler Partikelgrößenverteilung

Nachdem der positive Effekt von Citrat auf die Injizierbarkeit von Magnesiumphosphatzementen bestätigt wurde, sollte auch die Beeinflussung von Pulver mit bimodaler Partikelgrößenverteilung untersucht werden. In den vorherigen Versuchen wurde als Füllstoff Farringtonit verwendet, welches für 2 Stunden in der Planetenmühle gemahlen wurde. In dieser Versuchsreihe wurden Füllstoffe verwendet, die eine andere Partikelgröße aufwiesen:

- a. Struvit
- b. TiO_2 (reagiert nicht mit $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ Pulver)
- c. Modifiziertes $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, Mahldauer 24h

Anfangs wurde mit einem 80 : 20–Gewichtsverhältnis von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ zum Füllstoff experimentiert. Das Farringtonit–Pulver und die Füllstoffe wurden in diesem Verhältnis auf der Analysenwaage abgewogen und für 30 Sekunden in einer elektrischen Kaffeemühle (Fa. ClaTronic) gemahlen. Als flüssige Phase dienten wieder Lösungen von 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ bis 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$. (Lösung 0 bis Lösung 3). Die Injektion des MPC, der als Füllstoff Struvit enthielt, wurde in den P/L–Verhältnissen von 2,0 und 2,5 getestet. Bei Verwendung von TiO_2 als Füllstoff wurde der MPC nur unter Anwendung eines P/L–Verhältnisses von 2,5 untersucht, da während den manuellen Auspressversuchen festgestellt wurde, dass bei einem P/L–Verhältnis von 2,0 die Injektion der ganzen Paste problemlos und ohne Anwendung einer großen Kraftapplikation erfolgte.

Wurde dem $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ Pulver, welches einem 2–stündigen Mahlprozess unterzogen wurde, ein feiner gemahlener modifiziertes $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ (Herstellung siehe Kapitel 3.3.1) als Füllstoff zugegeben, wurde schnell klar, dass es sich um einen sehr reaktiven Magnesiumphosphatzement handelte. Nach Beimengung einer Anmischflüssigkeit in einem P/L–Verhältnis von 2,0 oder 2,5 erfolgte eine stark exotherme Reaktion. Die Verarbeitungszeit lag bei 30 Sekunden bis maximal 3 Minuten. Bei einem P/L–Verhältnis von 2,5 war es unmöglich, die Paste homogen zu mischen. Eine Verlängerung der Verarbeitungszeit, und somit eine Durchführung eines Injektionsversuches, war erst mit höherem Citratgehalt ab 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ in der flüssigen Phase möglich. Da sich aber bei dieser Citratkonzentration die Druckfestigkeit verringerte, wurden keine Injektionsprüfungen in der statischen Druckprüfmaschine mit diesem Pulver durchgeführt.

4.6.1 Injizierbarkeit bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 und bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff Struvit)

Die Modifikation des Farringtonit Pulvers durch Zusatz von Struvit als Füllstoff im Gewichtsverhältnis von 80 : 20 beeinflusste positiv die Injizierbarkeit des MPC. Eine vollständige Injektion der Zementpaste, hergestellt durch Vermischung des Pulvers mit den Lösungen 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, bis 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösungen 0–3) war ohne große Anpresskraft möglich (Abbildung 13). Die Unterschiede der für die Injektion benötigten Kräfte bei Verwendung der verschiedenen Lösungen sind minimal. Im Vergleich zu einem Pulver mit einer monomodalen Partikelgrößenverteilung konnten in diesem Versuch auch die Zementpasten, die als Lösungen 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ und 3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösungen 0 und 1) als flüssige Phase enthielten, vollständig injiziert werden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Injizierbarkeit von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff Struvit), hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit den Lösungen 0, 1, 2, und 3, bei den P/L-Verhältnissen 2,0 und 2,5.

Flüssige Phase	PLR [g / ml]	Injizierbarkeit [%]	PLR [g / ml]	Injizierbarkeit [%]
Lösung 0	2,0	96,53 ± 1,24 (n: 3)	2,5	4,26 ± 1,10 (n: 2)
Lösung 1		98,53 ± 0,47 (n: 3)		12,37 ± 2,72 (n: 2)
Lösung 2		98,80 ± 0,26 (n: 3)		19,52 ± 6,92 (n: 2)
Lösung 3		98,83 ± 0,31 (n: 3)		97,84 ± 0,54 (n:3)

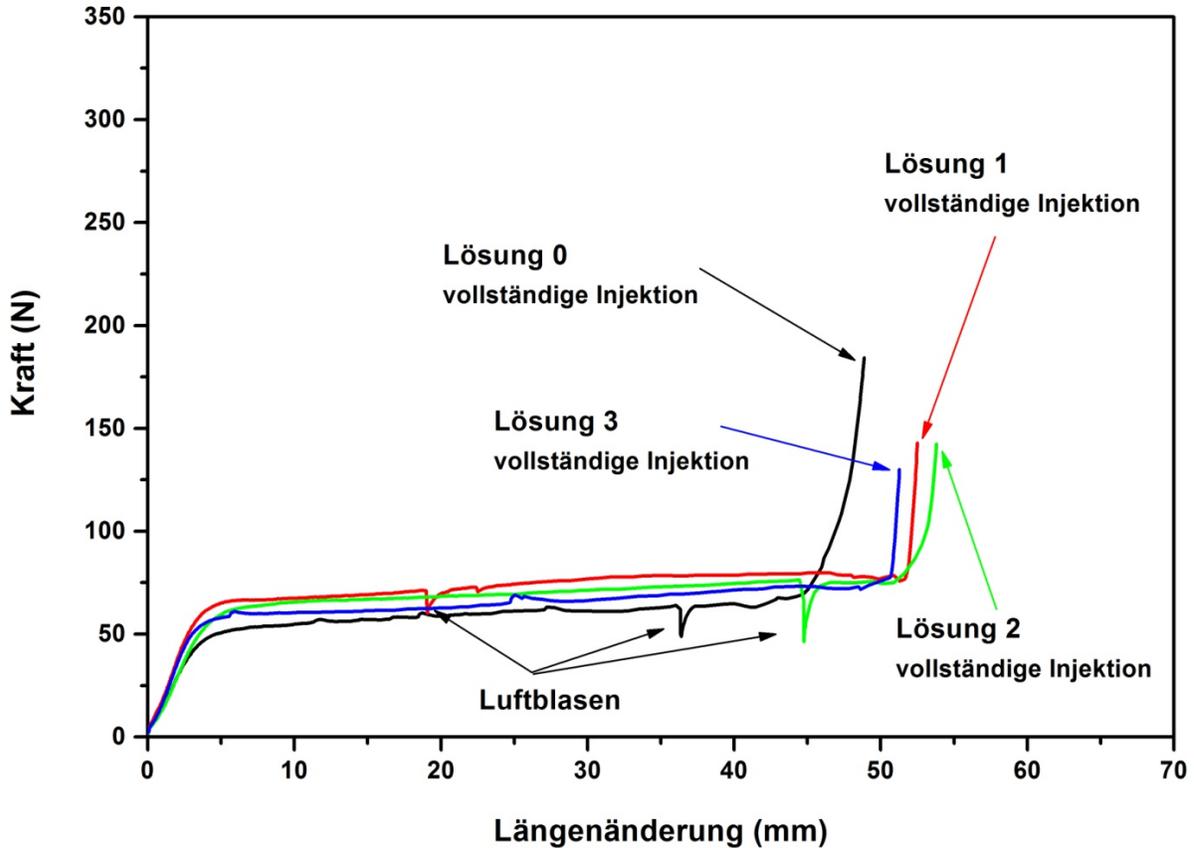


Abbildung 13: Kraft-Weg-Diagramm der Injektion von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff Struvit), hergestellt durch Anmischen von $Mg_3(PO_4)_2$ mit den Lösungen 0, 1, 2, und 3, bei dem P/L-Verhältnis 2,0.

4.6.2 Mechanische Eigenschaften

Um eine Verschlechterung der mechanischen Festigkeit von Struvit vor einem Injektionsversuch auszuschließen, wurde zunächst eine Druckfestigkeitsprüfung von injizierbarem Struvit durchgeführt. Dabei wurde der Zement analog zu den Herstellungskriterien einer Injektionsprüfung vorbereitet. Als Pulver wurde das Farringtonit-Pulver mit dem Füllstoff Struvit (Verhältnis Farringtonit zu Struvit= 80 : 20) verwendet, das mit 3,0 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 0,5 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$ in einem P/L-Verhältnis von 2,0 vermengt wurde. Insgesamt wurden n= 29 Probenkörper durch Befüllung der Silikonform mit der Spritze hergestellt, die nach einer Verweildauer von 24 Stunden in der Feuchtigkeitskammer im nassen Zustand gedrückt wurden. Die Druckfestigkeit betrug 50,11 MPa mit einer Standardabweichung von $\pm 3,45$.

4.6.3 Phasenzusammensetzung nach Aushärtung

Das Röntgendiffraktogramm (Abbildung 14) bestätigt die Umsetzung von Farringtonit-Pulver mit der bimodalen Partikelgrößenverteilung zu Struvit, hergestellt durch Anmischen des Pulvers mit 3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 1) bei einem P/L-Verhältnis von 2,0. Ein Teil des Farringtonit-Pulvers (PDF-Nr.: 00-033-0876) konnte nicht zu Struvit (PDF-Nr.: 00-015-0762) umgewandelt werden.

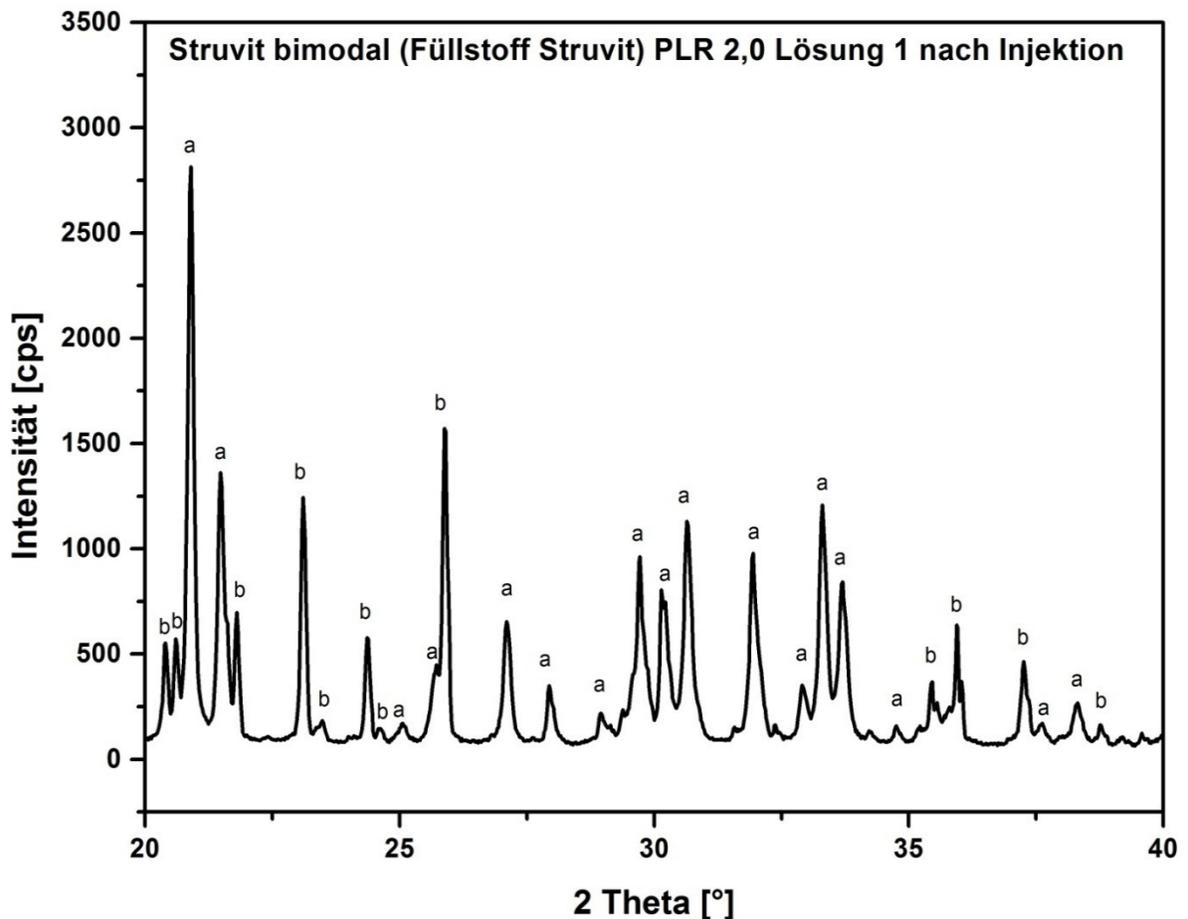


Abbildung 14: Röntgendiffraktogramm von injiziertem Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit Lösung 1 bei dem P/L-Verhältnis 2,0. a: Struvit syn ($\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (PDF-Nr.: 00-015-0762), b: Farringtonit syn ($\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$) (PDF-Nr.: 00-033-0876).

4.6.4 Injizierbarkeit bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 und bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff Struvit)

Die positive Auswirkung des Citrats auf die Injizierbarkeit von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff Struvit) bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 konnte nicht in dem gleichen Ausmaß wie bei einem MPC, dessen Pulver eine monomodale Partikelgrößenverteilung enthielt, bestätigt werden. Bei diesem Versuch konnte nur die Zementpaste vollständig injiziert werden, die mit 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 3) als flüssige Phase hergestellt wurde. Bei Lösungen mit geringerem Citratgehalt konnte dieser Zement deutlich schlechter injiziert werden (Tabelle 7). Die für die Injektion der Zementpaste bei Verwendung der Lösung aus 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 3) notwendige Kraft war fast doppelt so groß (Abbildung 15) als bei Injektion eines Zementes, der aus einem Pulver mit monomodaler Partikelgrößenverteilung und der gleichen Lösung hergestellt wurde (Abbildung 12).

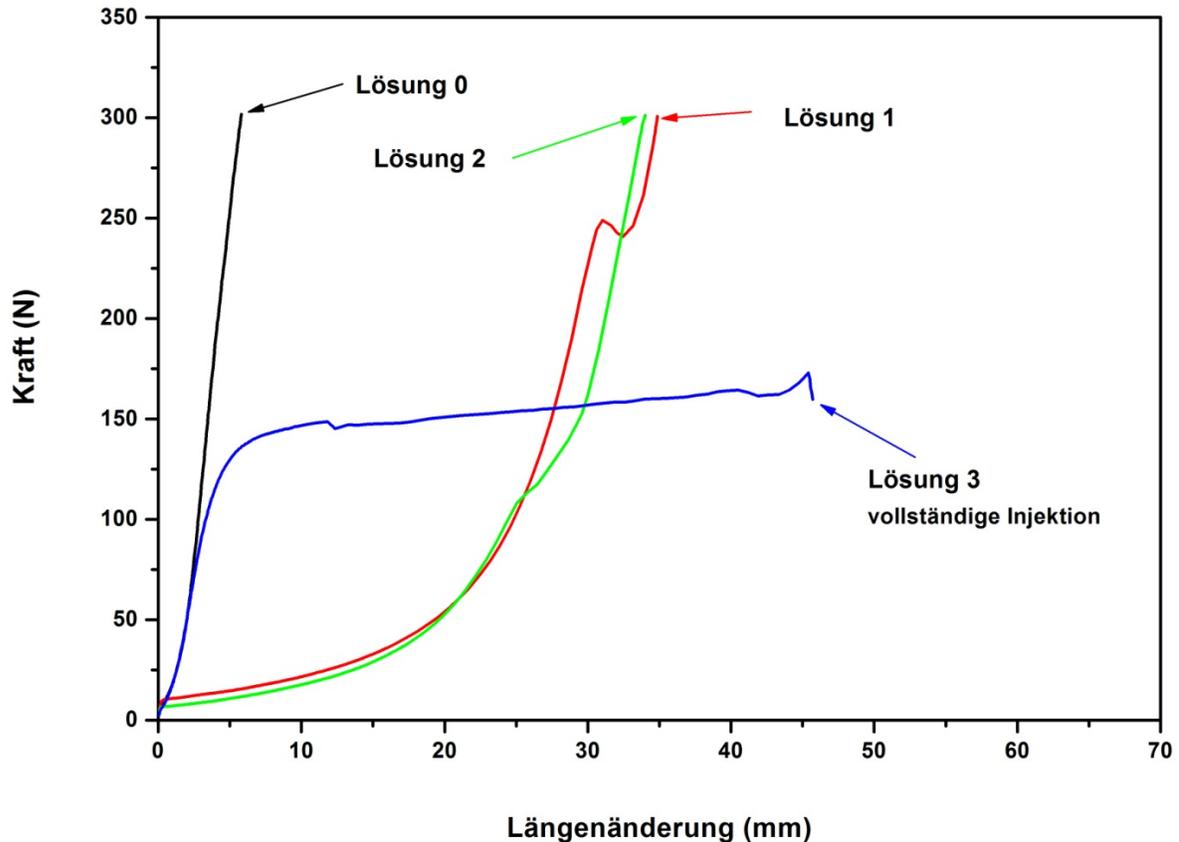


Abbildung 15: Kraft–Weg–Diagramm der Injektion von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff Struvit), hergestellt durch Anmischen von $Mg_3(PO_4)_2$ mit den Lösungen 0, 1, 2, und 3, bei dem P/L–Verhältnis 2,5.

4.6.5 Injizierbarkeit bei einem P/L–Verhältnis von 2,5 und bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff TiO_2)

Der Zusatz von TiO_2 als Füller in einem Gewichtsverhältnis von 80% $Mg_3(PO_4)_2$ zu 20% Füllstoff zeigte schon bei den manuellen Auspressversuchen einen positiven Einfluss auf die Injizierbarkeit von Struvit. Dabei wurde das modifizierte Pulver in einem P/L–Verhältnis von 2,0 mit den Lösungen von 3,5 M $(NH_4)_2HPO_4$ bis 2,0 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 1,5 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$ (Lösungen 0–3) angemischt und im Labor als Handversuch ohne großen Anpressdruck bei jeder Lösung problemlos injiziert. Auffällig bei diesem Pulver mit der Beimengung von TiO_2 war allerdings die Konsistenz, die sich im Vergleich zur Verwendung von Struvit als Füllstoff unterschiedlich präsentierte. Bei TiO_2 kam es während des Anmischvorgangs zu einer Bildung kleiner Klumpen. Während sich ein Klumpen innerhalb der Kanüle

befand, resultierte dies automatisch eine Erhöhung des Anpressdruckes, solange bis der Klumpen aus der Kanüle ausgespresst wurde. Sobald sich der Klumpen nicht mehr in der Kanüle befand und die flüssige Zementpaste ungehindert diese passieren konnte, fiel der Druck wieder auf das normale Niveau ab. Dadurch zeigte sich die Linie im Kraft–Weg–Diagramm nicht in einer konstanten Steigung, sondern es zeigten sich Ausbrüche nach oben. Es wurde festgestellt, dass sich die Größe der Klumpen verringern ließ, wenn mehr Citrat zu der Anmischflüssigkeit hinzugeführt wurde.

Bei Anmischung der Zementpaste mit 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Lösung 0, kein Citrat) ließ sich diese bei einem P/L–Verhältnis von 2,5 fast vollständig injizieren, wobei ganz am Ende ein kleiner abgebundener Zementrest in der Spritze zurück blieb (Abbildung 16). Es liegt die Vermutung nahe, dass dieses Phänomen aufgrund des filter–pressing Effekts auftrat, da bei Wiederholungsversuchen eine Durchdringung der Flüssigkeit durch das Pulver, immer bei einem letzten kleinen Anteil der Zementpaste, beobachtet wurde. Bei den Lösungen 3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 1) und 2,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 2) ist die Injizierbarkeit mit 46,75% und 86,65% schlechter als bei Verwendung einer reinen 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ Lösung (Lösung 0). Eine vollständige Injektion ist bei 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 3) als flüssige Phase möglich (Tabelle 8).

Tabelle 8: Injizierbarkeit von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff TiO_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 : \text{TiO}_2 = 80 : 20$), hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit den Lösungen 0, 1, 2 und 3, bei dem P/L-Verhältnis 2,5.

Flüssige Phase	PLR [g / ml]	Injizierbarkeit [%]
Lösung 0	2,5	$91,75 \pm 10,05$ (n: 4)
Lösung 1		$46,75 \pm 24,21$ (n: 6)
Lösung 2		$86,65 \pm 11,42$ (n: 4)
Lösung 3		$98,00 \pm 0,96$ (n: 3)

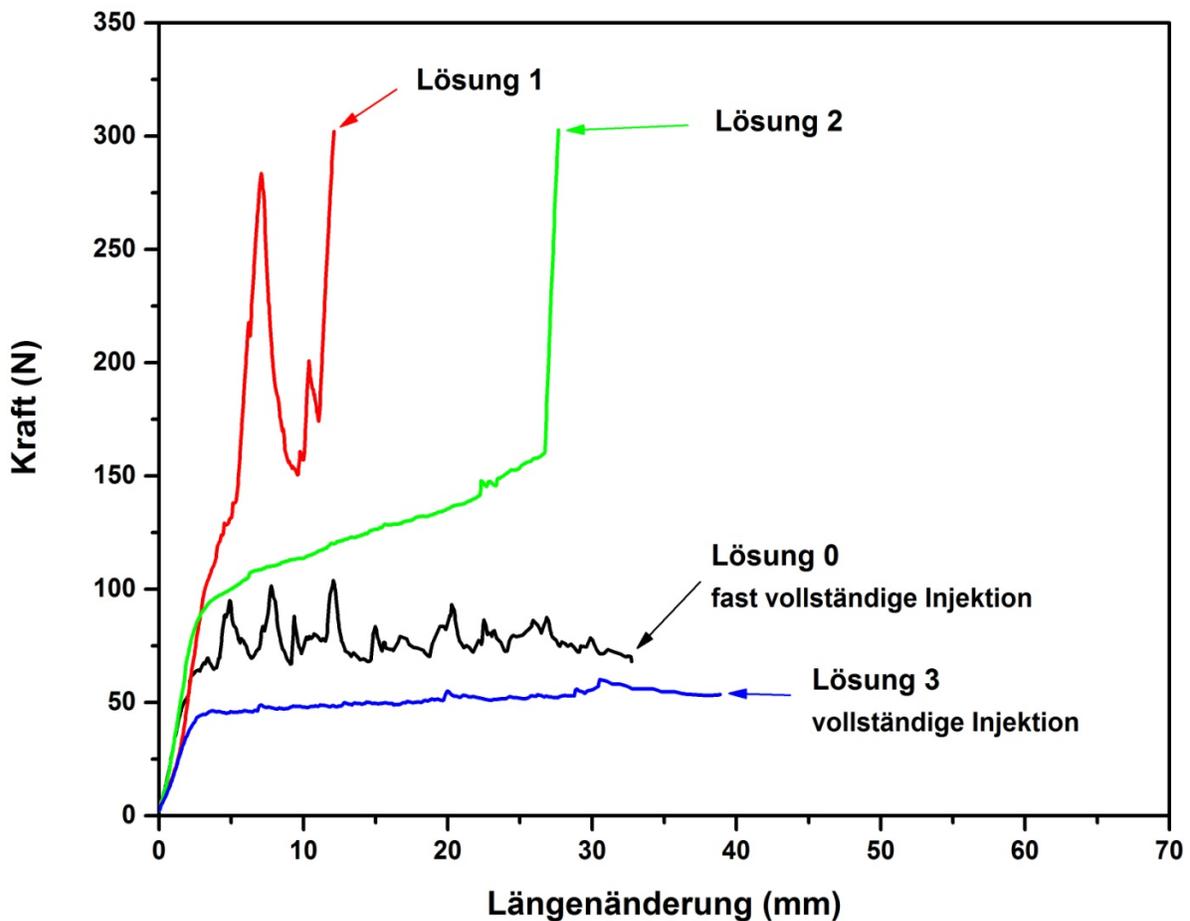


Abbildung 16: Kraft-Weg-Diagramm der Injektion von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff TiO_2 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 : \text{TiO}_2 = 80 : 20$), hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit den Lösungen 0, 1, 2, und 3, bei dem P/L-Verhältnis 2,5.

4.6.6 Injizierbarkeit bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 unter Variation von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 : \text{TiO}_2$

Als letzter Parameter wurde bei den Injektionsversuchen das Gewichtsverhältnis des 2 Stunden lang gemahlenden Farringtonit Pulvers zu dem Füllstoff TiO_2 geändert. Bei allen bereits durchgeführten Versuchen betrug dieses Verhältnis konstant 80 zu 20. Es wurden zwei neue Pulvergemische mit dem Gewichtsverhältnis $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 : \text{TiO}_2$ von 70 zu 30 und 90 zu 10 hergestellt. Es wurde untersucht, wie sich dieses Verhältnis auf die Injizierbarkeit auswirkt. Alle Pulvergemische wurden mit den Lösungen 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (kein Citrat, Lösung 0) und 2,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 1,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (höchste Citratkonzentration, Lösung 3) unter Anwendung eines P/L Verhältnisses von 2,5 angemischt und mit Hilfe der statischen Druckprüfmaschine auf ihre Injizierbarkeit geprüft.

Die Auspresskraft war bei dem Pulvergemisch mit dem Mischungsverhältnis von 70 : 30, bei Verwendung von 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Lösung 0) als flüssige Phase am höchsten (Abbildung 17), die Injektion verlief trotzdem vollständig. Die aufzuwendende Kraft für die Injektion der Zementpasten mit den Mischungsverhältnissen 80 : 20 und 90 : 10 und der selben flüssigen Phase waren in etwa vergleichbar. Bei einem Zement-Füllstoffverhältnis von 80 zu 20 gab es eine fast vollständige (91,75%), bei dem Verhältnis von 90 zu 10 eine vollständige Injektion (Tabelle 9).

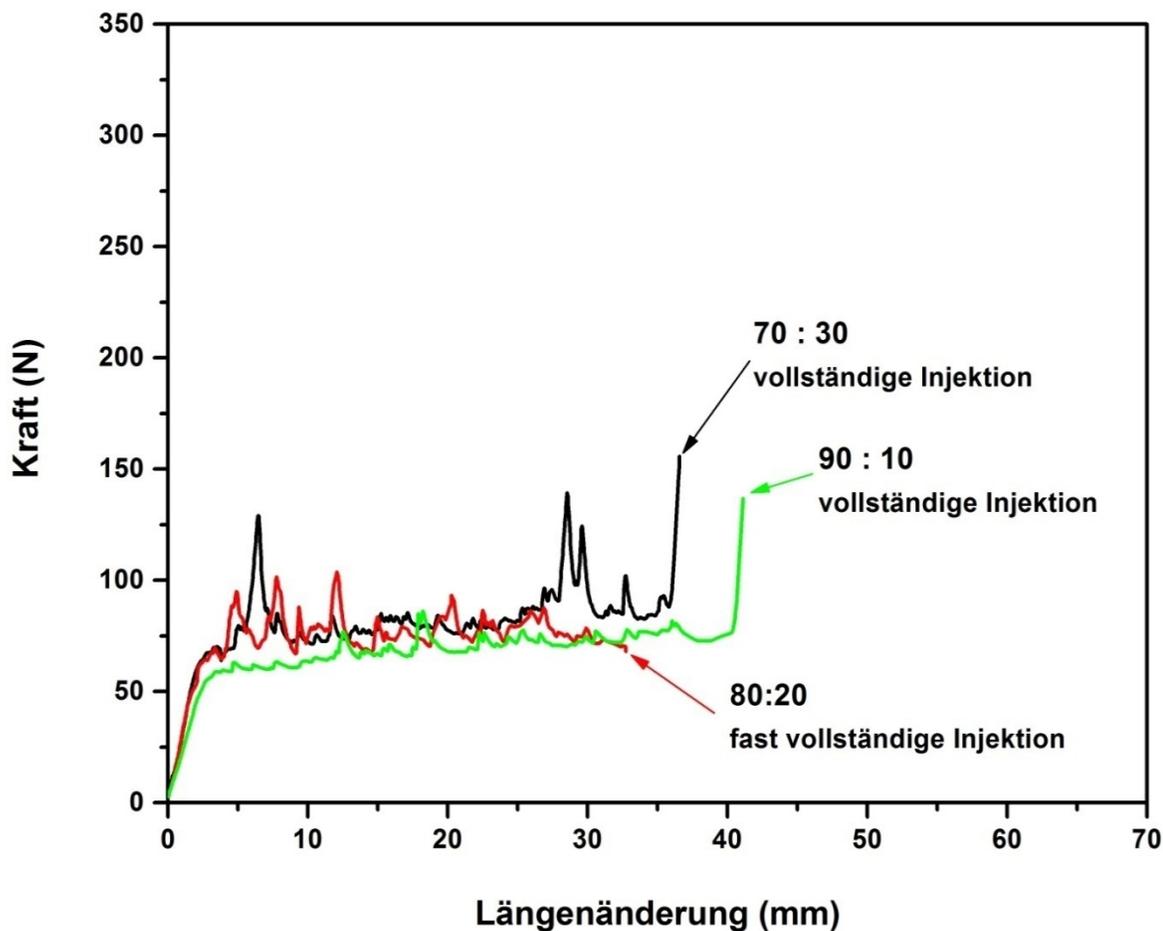


Abbildung 17: Kraft-Weg-Diagramm der Injektion von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff TiO_2), hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit der 3,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ Lösung (Lösung 0) bei dem P/L-Verhältnis 2,5, unter Variation des $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$: TiO_2 Gewichtsverhältnisses.

Tabelle 9: Injizierbarkeit von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff TiO_2), hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit den Lösungen 0 und 3 bei dem P/L-Verhältnis 2,5, unter Variation des $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$: TiO_2 Gewichtsverhältnisses.

Flüssige Phase	PLR [g / ml]	$\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$: TiO_2 [g / g]	Injizierbarkeit [%]
Lösung 0	2,5	70 : 30	97,38 ± 0,24 (n: 3)
		80 : 20	91,75 ± 10,05 (n: 4)
		90 : 10	98,32 ± 0,42 (n: 3)
Lösung 3	2,5	70 : 30	97,46 ± 0,38 (n: 4)
		80 : 20	98,00 ± 0,96 (n: 3)
		90 : 10	98,49 ± 0,52 (n: 3)

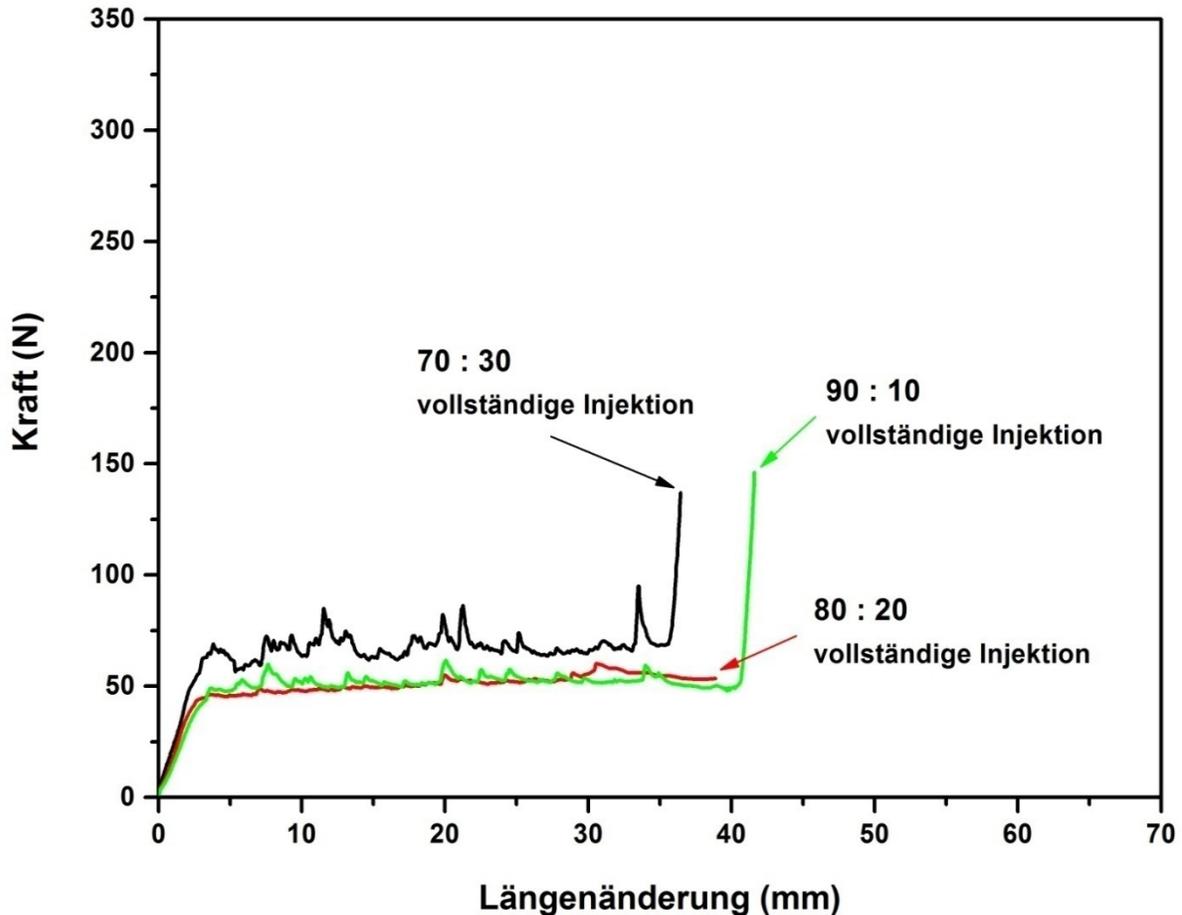


Abbildung 18: Kraft–Weg–Diagramm der Injektion von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung (Füllstoff TiO_2), hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit der Lösung 3 bei dem P/L–Verhältnis 2,5, unter Variation des $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$: TiO_2 Gewichtsverhältnisses.

Unter Verwendung der Lösung $2,0 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 1,5 \text{ M } (\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ (Lösung 3) als flüssige Phase ließen sich die Zementpasten aller $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$: TiO_2 Verhältnisse vollständig injizieren (Tabelle 9) und dies mit Anwendung einer verhältnismäßig geringen Kraft. Generell stellte sich heraus, dass bei geringerem Füllstoffgehalt eine Auspressung erleichtert war. Die notwendige Kraft war bei dem Pulver mit dem höchsten Füllstoffgehalt am größten und bei den beiden anderen Pulvergemischen gleich (Abbildung 18).

4.6.7 Einfluss auf die Temperaturentwicklung bei unterschiedlichem Citratgehalt und Füllstoff

In diesem letzten Versuch wurde die Temperaturentwicklung bei der Umsetzung von Struvit untersucht, unter Variation des Füllstoffes oder der Citratkonzentration bei einem konstanten P/L-Verhältnis von 2,5. Bei Verwendung des modifizierten $Mg_3(PO_4)_2$ Füllstoffes mit einer Mahldauer von 24 Stunden wurde aufgrund der vorher erwähnten Reaktivität dieses Pulvergemisches und der Klumpenbildung während des Anmischens ein P/L-Verhältnis von 2,0 angewendet, um eine homogene Mischung der Zementpaste zu gewährleisten und gleichzeitig eine genaue Messung des Temperaturversuchs durchführen zu können. Das Farringtonit : Füllstoff Gewichtsverhältnis betrug bei allen Pulvergemischen 80 : 20. Die Lösungen 3,5 M $(NH_4)_2HPO_4$ (Lösung 0) und 2,0 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 1,5 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$ (Lösung 3) wurden als flüssige Phase angewendet, um den Einfluss von Citrat auf die Temperaturentwicklung zu untersuchen.

Wurde die 3,5-molare di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung (Lösung 0) als flüssige Phase benutzt, erreichte das Struvit, das als Füllstoff $Mg_3(PO_4)_2$ enthielt, innerhalb einer sehr kurzen Zeit von 78 Sekunden die Höchsttemperatur von $94,8^\circ C$ (Abbildung 19). Dies war ein Hinweis darauf, dass eine stark exotherme Reaktion ablief. Ein Rückgang der Temperatur auf $50^\circ C$ wurde in etwa 13 Minuten und die Körpertemperatur in ungefähr 22 Minuten erreicht. Die Abbinde­temperatur von Struvit, das als Füllstoff TiO_2 enthielt, unterschied sich mit $59,8^\circ C$ nicht signifikant von der Temperatur, die erreicht wurde, wenn Struvit selbst als Füllstoff benutzt wurde ($57,9^\circ C$). Die Höchsttemperaturen wurden in 6,8 Minuten bei TiO_2 und 9,2 Minuten bei Struvit als Füllstoffzusätze erreicht. Die Abkühlphasen der getesteten Zemente verliefen annähernd gleich, das Erreichen der $37^\circ C$ -Marke erfolgte in einem zeitlichen Rahmen von 28 bis 30 Minuten.

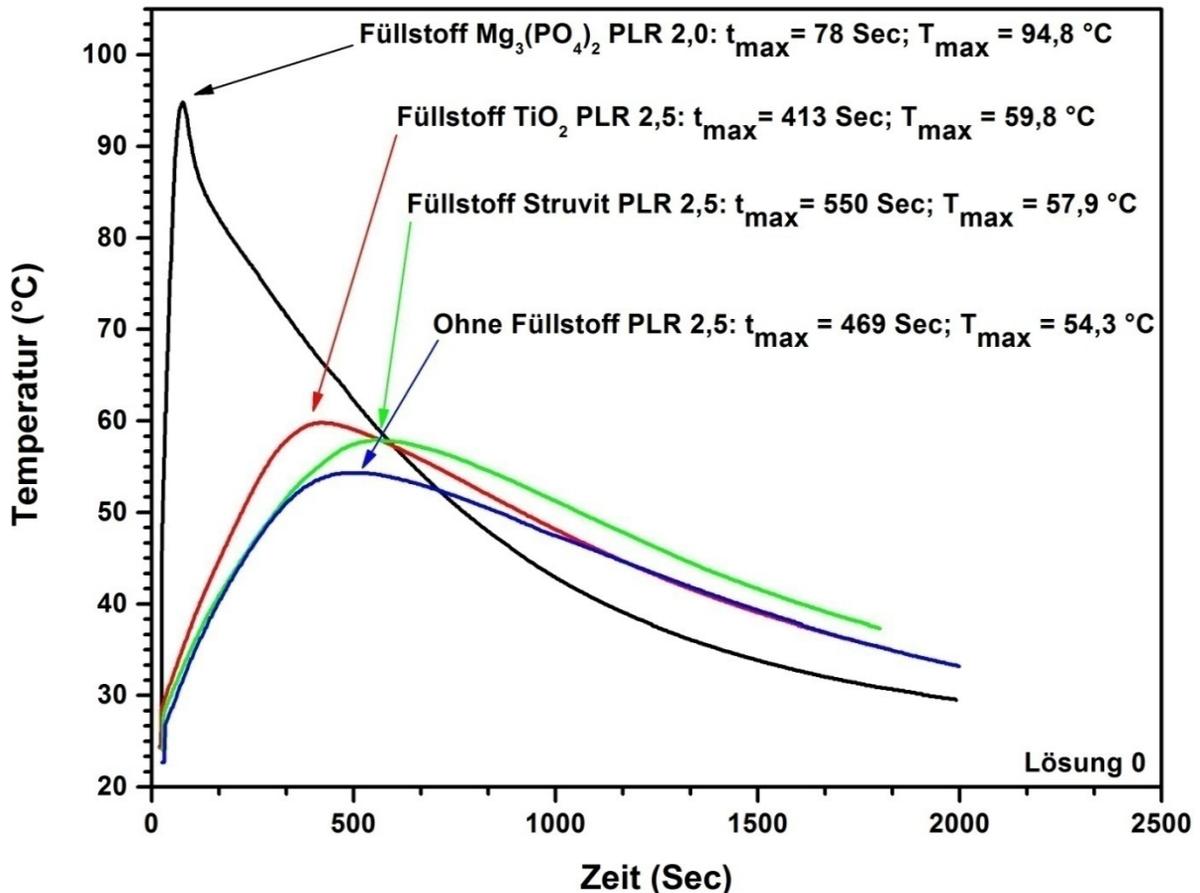


Abbildung 19: Temperaturentwicklung bei der Umsetzung von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung in einem Gewichtsverhältnis Farringtonit : Füllstoff von 80 : 20, hergestellt durch Anmischen von $Mg_3(PO_4)_2$ mit der Lösung 0 bei PLR 2,5 und PLR 2,0, unter Variation des Füllstoffs. Zum Vergleich wird noch die Temperaturentwicklung von Struvit ohne Füllstoff, hergestellt durch Anmischen von $Mg_3(PO_4)_2$ mit der Lösung 0 bei PLR 2,5, abgebildet.

Wurde Struvit durch Verwendung von 2,0 M $(NH_4)_2HPO_4$ + 1,5 M $(NH_4)_2C_6H_6O_7$ als flüssige Phase hergestellt, war die Maximaltemperatur beim Abbinden von Struvit mit dem Füllstoff $Mg_3(PO_4)_2$ um 3,1°C niedriger als bei seiner Herstellung durch Verwendung der Lösung ohne Citratzusatz (Lösung 0) und wurde in 73 Sekunden erreicht. Dies entspricht den Zeiten, die bei Verwendung von 3,5 M $(NH_4)_2HPO_4$ (Lösung 0) gemessen wurden. Die Temperatur fiel während des Abkühlvorganges steil ab und erreichte die 37°C wieder in ungefähr 22 Minuten. Bei den anderen Zementen stiegen die Höchsttemperaturen im Vergleich zum vorherigen Versuch um 5,4°C (Füllstoff TiO_2) und 9,7°C (Füllstoff Struvit). Allerdings wurden diese Höchstwerte mit 3,3 Minuten und 2,8 Minuten viel schneller erreicht, wie es in den

steilen Kurven der Abbildung 20 zu sehen ist. Entsprechend schnell wurde bei beiden die 37°C-Marke in 16,5 Minuten erreicht. Bei einem Vergleich der beiden Diagramme lässt sich feststellen, dass eine Citrat enthaltende Lösung bei den Pulvergemischen mit dem Füllstoff Struvit oder TiO_2 eine Erhöhung der Höchsttemperatur bewirkte, die jedoch maximal 2 bis 3 Sekunden anhielt und dann rasch abfiel.

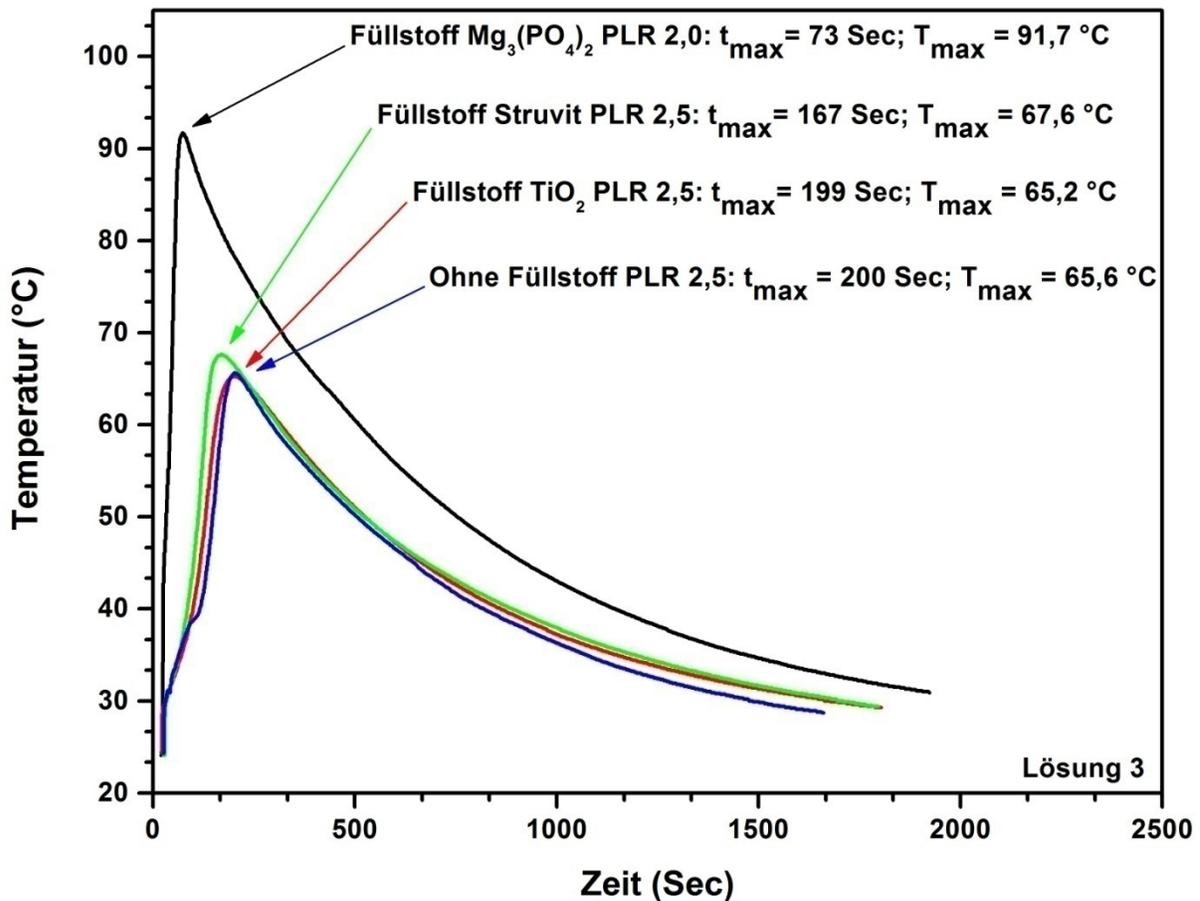


Abbildung 20: Temperaturentwicklung bei der Umsetzung von Struvit mit bimodaler Partikelgrößenverteilung in einem Gewichtsverhältnis Farringtonit : Füllstoff von 80 : 20, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit der Lösung 3 bei PLR 2,5 und PLR 2,0, unter Variation des Füllstoffs. Zum Vergleich wird noch die Temperaturentwicklung von Struvit ohne Füllstoff, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit der Lösung 3 bei PLR 2,5, abgebildet.

5. Diskussion

Die rasche Entwicklung der Medizintechnik im Bereich der orthopädischen sowie zahnärztlichen Implantate hat den Weg für neue Behandlungsalternativen geöffnet und setzte gleichzeitig hohe Ansprüche bei der Anwendung von biokompatiblen Knochenersatzmaterialien voraus. Anfang bis Mitte der 80er Jahre stellten Brown & Chow (1983, 1986) die ersten selbsthärtenden Zemente vor, zusammengesetzt aus Tetracalciumphosphat (TTCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) und Calciumhydrogenphosphat Dihydrat (DCPD, Brushit) oder Calciumhydrogenphosphat Anhydrid (DCPA, Monetit) [185, 186]. Dieser Zement kann als „Prototyp“ der in der Medizin und Zahnmedizin verwendeten Calciumphosphatzemente angesehen werden [187, 188]. Seit Mitte der Neunziger Jahre wurden verschiedene alloplastische Knochenersatzmaterialien auf Calciumphosphatbasis von einigen kommerziellen Anbietern erfolgreich als Medizinprodukte der Klasse 2b in den Markt eingeführt (Tabelle 10). Der einzige bis jetzt im Handel erhältliche Knochenzement auf Magnesiumbasis ist *OsteoCrete™* der Firma *Bone Solutions Inc.*, der erst im Mai 2009 die Genehmigung der FDA (US Food and Drug Administration) erhalten hat (Info: <http://www.bonesolutionsinc.com>).

Calciumphosphat-Knochenersatzwerkstoffe sind für die Defektfüllung in nicht-lastragenden Bereichen indiziert. Die Applikation kann in Form einer Paste, eines Granulats oder Blocks erfolgen und ist vom Anwendungsgebiet abhängig. Während das Einbringen des Ersatzmaterials als selbsthärtende Paste oder Granulat einfach geschieht und der Defektform angepasst werden kann, muss der Operateur bei Anwendung von Blöcken diese zuerst in geeignete Form mit dem Skalpell oder einer Fräse bringen. Die Fortschritte der CAD/CAM Systeme (Computer-Aided-Design/ Manufacturing) im Bereich der Biomedizin und Bioinformatik können diese für den Operateur zeitaufwendige Bearbeitung der vorkomprimierten Blöcke vermeiden, indem eine Fräsmaschine nach dem Scannen des Knochendefektes den Knochenblock mit hoher Genauigkeit bearbeitet und in eine deckungsgleiche Form fräst [189, 190]. Eine Erweiterung

des Anwendungsspektrums der Zemente, auch für lasttragende Defekte, bei gleichzeitigem Erhalt ihrer mechanischen Eigenschaften, bieten injizierbare Knochenzemente. Die Nutzung von injizierbaren Knochenersatzmaterialien stellt für die Augmentation von ossären Defekten, sowohl für die Implantation von orthopädischen als auch oralen Implantaten, eine bedeutungsvolle Möglichkeit für die klinische Anwendung dar [53]. Somit ist die weitere Entwicklung von hochleistungsfähigen injizierbaren Knochenzementen für die Regeneration des Knochengewebes wichtig. Ein injizierbarer Knochenzement ist sehr nützlich bei klinischen Anwendungen, bei denen Defekte mit limitierter Zugänglichkeit oder verengter Kavität beteiligt sind und ein präzises Einbringen der Paste in das defekte Areal nötig ist, d.h. immer wenn ein minimal-invasives Vorgehen oberste Priorität besitzt [191, 192]. Solche Anwendungen finden im klinischen Bereich der Vertebroplastie–Kyphoplastie, der Implantologie und der PA Chirurgie statt, wenn die Regeneration von intraalveolären Knochendefekten oder Furkationsdefekten unterstützt werden muss.

Tabelle 10: Zusammenstellung von einigen Knochenersatzmaterialien auf Calciumphosphatbasis von kommerziellen Anbietern [193].

Produkt	Hersteller	Herkunft
Ceros 82 [®] , Chronos [®]	Mathys, Schweiz	β-TCP-Keramiken
Cerasorb [®]	Curasan, Deutschland	
Biosorb [®]	SBM S. A, Frankreich	
Biobase [®]	Biovision, Deutschland	α-TCP-Keramiken
Cementek [®]	Teknimed SA, Frankreich	CaP-basierte, injizierbare Knochenzemente
Bone Source [®]	Howmedica, USA	
Norian SRS [®]	Norian, USA	
Norian CRS [®]	Norian, USA	
Mimics [®]	Biomet, USA	
Biobon [®]	in USA als α-BSM™, ETEX, USA	
Ostim [®]	nanokristalline HA-Paste, Coripharm, Deutschland	

5.1 Mechanische Eigenschaften von MPC

Wie bereits erwähnt ist die Entwicklung und Anwendung von MPC noch nicht so weit fortgeschritten wie diejenige der CPC. Magnesiumphosphatzemente werden in den letzten Jahren von einigen Forschungsgruppen in vivo untersucht. MPC wurde bis jetzt dank seiner Eigenschaften, schnell abzubinden und eine hohe anfängliche mechanische Festigkeit zu besitzen, als ein schnell verfügbares Material zur Defektauffüllung bei Brückenfahrbahnen, Straßenbelägen, Landebahnen an Flughäfen etc. eingesetzt [123, 194, 195].

Das Magnesiumphosphatpulver, das als Ausgangsedukt für die Bildung von Struvit und Newberyit diente, wurde durch Sinterung einer Pulvermischung aus Magnesiumhydroxid und Magnesiumhydrogenphosphat Trihydrat und anschließender Mahlung in der Planetenkugelmühle hergestellt. Das gemahlene $Mg_3(PO_4)_2$ Pulver wurde mit einer 3,5 molaren di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung in verschiedenen P/L-Verhältnissen versetzt. Struvit zeigte 24 Stunden nach Aufbewahrung in einer Umgebung mit 37°C und nahezu 100% relativer Luftfeuchte die größte Druckfestigkeit mit 56 MPa bei einem P/L-Verhältnis von 2,0. Wurde Struvit in dem P/L-Verhältnis von 2,5 mit verschiedenen citrathaltigen di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösungen hergestellt, dann zeigte seine größte Festigkeit bei Verwendung einer Lösung, die aus 3,0 mol/l di-Ammoniumhydrogenphosphat und 0,5 mol/l di-Ammoniumhydrogencitrat zusammengesetzt war. Dieser Zement wies eine Festigkeit von 65 MPa auf und war somit fester als Struvit, das mit einer reinen di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 hergestellt wurde ($49,36 \pm 5,63$ MPa). Newberyit zeigte hingegen eine deutlich schlechtere Druckfestigkeit im Vergleich zu Struvit. Dieser Zement erreichte knapp 30 MPa bei einem P/L-Verhältnis von 3,3. Seine Festigkeit wurde bei steigendem P/L-Verhältnis immer größer, was den Zusammenhang mit der Porosität des Zementgefüges zeigte, die durch eine verflüssigte Zementpaste verursacht wurde [196 – 198]. Die Porosität war das Ergebnis der zur Pastenformung verwendeten Menge an flüssiger Phase, die

meistens als Reaktionsphase diene. Eine Reduktion der Porosität konnte entweder durch Verringerung der zur Pastenformung verwendeten Menge an Zementflüssigkeit oder durch Kompression der Zementpaste nach Pastenformung erfolgen. Auf diesem Weg konnte die überschüssige Flüssigkeit aus der Paste ausgedrückt werden. Eine minimale Menge an Flüssigkeit war jedoch nötig, um eine pastenförmige Konsistenz zu erreichen und einen kohäsiven Zement zu bilden. Diese minimale Menge an flüssiger Phase wird als „plastic limit“ bezeichnet. Das wurde bei der Herstellung von Newberyit in dem P/L-Verhältnis von 3,3 beobachtet, wobei der Zement eine trockene und zähe Konsistenz hatte. Bei der durchgeführten und üblichen Methode des Anmischens an Luft mit Hilfe eines Spatels sind Luftblasen entstanden, die nach Aushärtung als Lunker die Matrix schwächten. Eine Verbesserung der Mischtechnik würde eventuell zu einer weiteren Steigerung der Festigkeiten führen. Das Anmischen der Zementpaste unter Vakuum, wie es bei den PMMA Zementen erfolgt [199], könnte als Ergebnis eine deutliche Reduktion der Blasen und der damit verbundenen Lunkerbildung in der Zementmatrix haben. In den Versuchen mit Struvit zeigte sich, dass dieser Effekt keine Relevanz besaß, da die Festigkeit von Struvit mit steigendem P/L-Verhältnis nicht zunahm. Allerdings unterschied sich Struvit von Newberyit durch seine homogene und blasenfreie Konsistenz. Während Struvit beim Anmischen eine homogen kohäsive Paste bildete, ließen sich bei Newberyit viele Blasen erkennen (bei niedrigem P/L-Verhältnis), was auf die Notwendigkeit einer Mischung von Newberyit-Zementen unter Vakuum hindeutete.

Die Unterschiede an der Festigkeit könnten einen Zusammenhang mit der Kristallgröße und -form haben. Das Newberyit wies ungeordnete, asymmetrische und würfelartige Kristalle auf, die durch viele Strukturdefekte, eine raue Oberfläche sowie scharfe Kanten gekennzeichnet waren. Struvit zeigte auf den REM-Aufnahmen vergleichsweise schlankere Kristalle. Bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 und 2,5, unter Anwendung einer reinen di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung als flüssige Phase, besaß die Matrix von Struvit kleine und dünne Kristalle, die dreidimensional verfilzt waren und ein zusammenhängendes

Netzwerk bildeten. Der Zusatz von einer geringen Menge Citrat in Form von 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ verstärkte die Ausbildung dieses Netzwerkes. Dabei bildeten sich längere, nadelförmige Kristalle (Abbildung 9b), die miteinander verfilzt waren. Stieg die Citratkonzentration auf 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ und 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$, dann waren die Kristalle zusammengelagert und bildeten plättchenartige Kristallstrukturen aus, deren Größe und Breite zunahm (Abbildung 9c und-d).

Die in der Literatur beschriebenen Festigkeiten von Magnesiumphosphat- oder Calcium-Magnesiumphosphatzementen liegen bei 35 MPa bis 47 MPa [134, 140]. Die Festigkeit von kompaktem Knochen wird in diesem Vergleich mit 90 MPa bis 209 MPa angegeben [200]. Allerdings ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen nicht möglich, da die Herstellung der MPC auf unterschiedlichem Weg erfolgte und die Zusammensetzung nicht immer vergleichbar war. Sicher scheint, dass durch die angewandte Probenaufbewahrung bei 37°C und nahezu 100% relativer Luftfeuchtigkeit die erreichten Druckfestigkeiten den theoretischen Einsatz am Patienten am besten simulieren konnten, da die Knochenersatzmaterialien nach dem Einbringen immer in Kontakt mit Blut oder Körperflüssigkeit kommen.

5.2 Injizierbarkeit von MPC

Die Entwicklung von injizierbaren Magnesiumphosphat Knochenzementen setzt die Modifikation der zur Pastenformung benutzbaren Zementen voraus, da es während des Injektionsvorgangs zu einer Trennung von fester und flüssiger Phase kommt, bekannt als filter-pressing-Effekt [79, 177]. Durch Änderung mancher Parameter sollen die rheologischen Eigenschaften des Zements verbessert werden, ohne dass es dabei zu einer Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften kommt. Ebenfalls im Blickpunkt stehen eine bessere Kontrolle der Verarbeitungs- und Abbindezeiten und die Verbesserung der Konsistenz, ohne dass es bei diesen Entwicklungen zu einer Beeinträchtigung der Biokompatibilität des Zementes kommt. Das Experimentierfeld vieler Forschungsgruppen in der

Vergangenheit war es, den filter–pressing–Effekt durch Modifikation der CPC mit Additiven zu minimieren [80, 178–181, 201]. Dazu gehörten wasserlösliche Polymere [178, 179, 202] oder organische Säuren, wie Zitronensäure [82]. Ginebra et al. [179] haben die flüssige Phase eines α –TCP Zements mit einem Salicylsäure–modifizierten Polyacrylsäurepolymer (poly (4–HMA)) versetzt und so eine Verbesserung der Injizierbarkeit erreicht. Diese Eigenschaft hing allerdings stark von der Mischdauer ab, so dass eine Verlängerung der Anmischzeit zu einer Herabsetzung der Injizierbarkeit führte. Hydroxypropyl–Methylcellulose wurde von Weiss et al. [201] als Additiv (1,5 – 2,5 Gew.%) der flüssigen Phase bei der Herstellung von β –TCP Suspensionen zugesetzt. Es resultierte eine Steigerung der Injizierbarkeit, allerdings durch Anwendung einer großen Kanüle mit einem Durchmesser von 4mm. Sarda et al. [82] untersuchten den Einfluss von Citratlösungen (bis 5 Gew.%) auf die mechanischen und rheologischen Eigenschaften von α –TCP Zementen. Dabei erzielten geringe Konzentrationen von Citrat (1,5%) eine Verbesserung der Injizierbarkeit von 45% auf 66%. Der Durchmesser der Kanüle betrug 2 mm. Bei Erhöhung der Citratkonzentration nahm die Injizierbarkeit um 5% ab. Der Zusatz einer geringen Konzentration (1,5%) von Zitronensäure bewirkte eine Erhöhung der Druckfestigkeit um 8 Mpa (57 Mpa) nach einer Auslagerung der Zementproben von 4 Tagen.

Einen wichtigen Aspekt für die Vermeidung des filter–pressing–Effektes bei injizierbaren Calciumphosphat Zementen beobachteten Gbureck et al. [117, 183, 184]. Die modifizierten Pasten konnten durch eine 30 mm lange Kanüle mit einem inneren Durchmesser von ca. 800 μ m ohne filter–pressing appliziert werden und eine Festigkeit von über 50 MPa erreichen. Hierbei ermöglichte Zitronensäure (bzw. Natriumcitrat) bei den angemischten Zementen eine elektrostatische Aufladung der Feststoffpartikel und verlieh ihnen eine freie Beweglichkeit. Die gleiche Aufladung der Partikel führte zur deren elektrostatische Abstoßung und minimierte das Risiko einer Agglomeratbildung, die hauptsächliche Ursache der Kanülenverstopfung. Das Wasser, das als flüssige Phase dient, vereinfacht als niedrigviskoses Mittel die Beweglichkeit der Teilchen. Die dreifach geladenen

Citrat-Anionen laden durch Adsorption an der Partikeloberfläche diese elektrostatisch auf. Da die Citrationen im Knochen zu etwa 1% vorhanden sind [203], gilt dieses Additiv als biokompatibel. Einen entscheidenden Faktor für die Verbesserung der rheologischen Eigenschaften und somit der Injizierbarkeit der Zemente spielte zudem die Partikelgrößenverteilung. Gbureck stellte fest, dass die Verwendung eines Zementes mit monomodaler Partikelgrößenverteilung (nur eine Partikelgröße) auch bei Einstellung eines hohen Zeta-Potentials der Partikeloberfläche (hohe Aufladung der Teilchen) nicht ausreichend injizierbar war. Die Zementpaste war immer noch hochviskös und konnte schlecht injiziert werden. Die Kombination von einem Pulver mit bimodaler Partikelgrößenverteilung und einem hohen Zeta-Potential erzielte dagegen eine deutliche Viskositäts-erniedrigung und Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Knochenzementes. Das Größenverhältnis der Partikel betrug 1:10.

Unter Betrachtung dieser Aspekte wurde in dieser Arbeit versucht, den filter-pressing Effekt bei Struvit Zementen zu unterdrücken. Die Zugabe von Citrat zur flüssigen Phase bewirkte einen positiven Einfluss auf die Injizierbarkeit von Struvit mit einer monomodalen Partikelgrößenverteilung. Bei Verwendung der 3,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ -Lösung, die die geringste Citrat Konzentration enthielt (0,5 mol/l di-Ammoniumhydrogencitrat) wurde eine deutliche Steigerung der Injizierbarkeit sowohl bei einem P/L-Verhältnis von 2,0, aber noch mehr bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 beobachtet (Tabelle 6). Die Injizierbarkeit stieg durch Anmischen des Farringtonit Pulvers mit dieser Lösung bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 um 10% an und zeigte den positiven Einfluss der elektrostatischen Aufladung der Partikel. Wurde noch mehr Citrat zugegeben (1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$), war eine vollständige Injektion der Zementpaste realisierbar. Bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 konnte Struvit mit einer monomodalen Partikelgrößenverteilung unter Anwendung einer reinen di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung nicht injiziert werden. Der Zusatz von 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ erhöhte jedoch die Injizierbarkeit von diesem Struvitzement um 27%. Eine vollständige Injektion konnte durch Erhöhung der Citrat-Konzentration geschehen. Moseke et. al.

maßen das Zeta-Potential der in dieser Arbeit benutzten flüssigen Phasen um den positiven Effekt auf die Injizierbarkeit mit der Erhöhung des negativen Zeta-Potentials zu korrelieren [204]. Allerdings zeigte sich dass das Zeta-Potential praktisch bei allen Flüssigkeiten nahezu gleich war. Eine logische Erklärung könnte die Tatsache sein, dass nicht alle Citrat-Ionen während der Abbindereaktion aufgebraucht wurden. Die Verwendung von Struvit als Füllstoff in einem Gewichtsverhältnis Füllstoff zu Farringtonit von 20:80 zeigte den positiven Einfluss der bimodalen Partikelgrößenverteilung. So war ohne Verwendung von Citrat bei einem P/L-Verhältnis von 2,0 die vollständige Injektion der Struvit Zementpaste durch die 0,9 mm x 40 mm Kanüle mit einem inneren Durchmesser von ca. 800 µm mit einer Kraft von etwa 60 N ausführbar. Bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 jedoch verschlechterte sich interessanterweise die Injizierbarkeit unter Verwendung des Füllstoffes. Nur durch Steigerung der Citrat-Konzentration unter Anwendung der 1,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ war die vollständige Injektion durchführbar. Bei Zugabe von TiO_2 als Füllstoff zum Farringtonit (20:80 w:w) wies die Struvitzementpaste die bessere Injizierbarkeit auf als bei Zugabe von Struvit Füllstoff in dem P/L-Verhältnis 2,5. Dabei erreichte der mit der reinen di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung angemischte Zement eine Injizierbarkeit von 91%. Wurde eine geringe Menge an Citrat hinzugegeben (0,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$), nahm die Injizierbarkeit um 45% ab. Durch Steigerung der Citrat-Konzentration konnte eine vollständige Applikation der Zementpaste erfolgen. Durch Änderung des Füllstoffgehalts von TiO_2 konnte eine kohäsivere Paste gebildet werden, erzielt durch Verwendung eines Gewichtsverhältnisses Füllstoff zu Farringtonit von 10:90. Dabei war bei einem P/L-Verhältnis von 2,5 ohne elektrostatische Aufladung der Partikel mittels Citrat eine problemlose Injektion der Paste mit einer Kraft von 64 N – 74 N durchführbar. Die Zugabe von Citrat verbesserte die Ergebnisse in allen Gewichtsverhältnissen. Eine vollständige Injektion war ebenfalls beim Verhältnis 30:70 mühelos erreichbar, sie war aber verbunden mit einer Verschlechterung der Konsistenz der Zementpaste, primär geschehen durch die Ausbildung von Agglomeraten, die eine Verstopfung der Kanüle eventuell bewirken könnten.

5.3 Temperaturerhöhung beim Abbinden von MPC

Die Versuche zur Temperaturmessung beim Abbinden von Struvit zeigten den exothermen Charakter der Abbindereaktion, der in Korrelation zur flüssigen Phase variierte. Die Modifikation der reinen di-Ammoniumhydrogenphosphat-Lösung mit di-Ammoniumhydrogencitrat führte zu einer Erhöhung der Maximaltemperatur um 18,4°C (Abbildung 10). Somit erreichte das Farringtonit Pulver mit einer monomodalen Partikelgrößenverteilung beim Vermischen mit 2,5 M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ + 1,0 M $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$ in einem P/L-Verhältnis von 2,5 g/ml eine Abbindetemperatur von 72,7°C. Die Maximaltemperatur wurde in 171 Sekunden erreicht. Die Wärmeentwicklung von Citrat-haltigem Struvit war ungefähr gleich groß wie die bei vergleichbaren PMMA-Zementen [205, 206]. Der Zusatz von Füllstoffen bei Anwendung von Pulver mit einer bimodalen Partikelgrößenverteilung konnte ebenfalls die Temperaturentwicklung während des Aushärtens beeinflussen, wie Abbildung 19 und 20 zeigen. Allerdings waren die Unterschiede zum Pulver mit monomodaler Partikelgrößenverteilung minimal, wenn beim Pulver mit bimodaler Partikelgrößenverteilung die Füllstoffe Struvit und TiO_2 verwendet wurden. Die Zugabe von 24 Stunden lang gemahlenem $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ als Füllstoff zum Farringtonit Pulver erzeugte jedoch ein sehr reaktives Pulver, das eine rasche Wärmeentwicklung beim Abbinden induzierte. Ein so hergestellter Zement erreichte eine Abbindetemperatur von bis zu 94,8°C.

Die Übererwärmung des Knochens, die aufgrund des exothermen Charakters bei der Applikation vor allem von PMMA-Knochenzementen entsteht, ist Gegenstand von vielen Studien. Eine Überhitzung des Knochens findet auch bei der nötigen Bohrung des Knochens vor einer oralen oder orthopädischen Implantatinserktion, vor der Befestigung der Osteosyntheseplatten verschiedener Systeme mittels Schrauben und beim Sägen von Knochenblöcken als Teil der autogenen Knochentransplantation statt. Der klinische Erfolg bei der Augmentation mit alloplastischen Knochenersatzmaterialien, die einen exothermen Charakter aufweisen, kann durch eine umgebende, thermisch induzierte Osteonekrose

begrenzt oder sogar zu einem gänzlichen Verlust gebracht werden, indem eine aseptische Auflockerung des Implantates–Transplantates geschieht (Chamley and Crawford 1968 [207], Willert et al. 1974 [208], Huiskes 1980 [209], Mjoberg et al. 1984 [210]). Kindt–Larsen et al. publizierten 1995 ihre Ergebnisse über einen neuen acrylischen Knochenzement mit verbesserten Eigenschaften [211]. Dabei versuchten sie, die Temperatur der exothermen Polymerisation auf 58°C zu reduzieren und beschrieben die Gefahr einer thermisch induzierten Osteonekrose. Reckling et al. untersuchten 1977 die Temperaturentwicklung an der Grenzfläche zwischen Knochen und Knochenzement in vivo [212] und maßen eine Höchsttemperatur von 48°C. Ihre Studie zeigte, dass sich die höheren Temperaturen im Kern der Zementmasse befanden und nicht in der Grenzfläche von Knochen zu Knochenzement. Eine auf dieser Fläche grenzende Nekrose könnte andere Ursachen haben, wie ein mechanisches Trauma, eine verringerte Blutversorgung durch Schädigung der Kapillaren bei der Vorbereitung des Implantatbettes oder die zytotoxische Wirkung von nicht polymerisiertem Monomer. Da bei den Magnesiumphosphatzementen kein Monomer enthalten ist, wird eine chemische Knochenschädigung durch das Monomer ausgeschlossen. Andere Studien berichten über Temperaturen an der Grenzschicht Knochen–Knochenzement zwischen 37°C und 122°C (Homsy et al. 1972 [213], Biehl et al. 1974 [214], Jefferiss et al. 1975 [215], Seidel et al. 1977 [216], Huiskes 1980 [209], Toksvig–Larsen and Ryd 1989 [217]). Eriksson legte 1984 fest, dass der Grenzwert für das Auftreten einer morphologischen Knochengewebsschädigung und ihrer Regenerationsfähigkeit bei 44°C – 47°C und einer Expositionszeit von einer Minute liegt [218]. 1947 publizierten Moritz und Henriques ihre Ergebnisse nach Untersuchungen über die thermische Hautschädigung [219]. Dabei betonten sie, dass außer der Temperatur die thermische Expositionszeit ein wichtiger Faktor sei. So wäre bei einer Temperatur von 44°C die Einwirkdauer von 6 Stunden nötig, um irreversible Schäden auf der Basalzellschicht der Epidermis zu verursachen. 70°C oder mehr hingegen könnten in weniger als einer Sekunde eine transepidermale Nekrose induzieren. Krishnan et al. versuchten, unter Betrachtung von einigen Parametern anhand Computermodellen, die Temperaturentwicklung

während der exothermen Polymerisation von PMMA Zementen zu ermitteln, um einen passiven Zelltod von den an die Zementschicht angrenzenden Osteozyten und eine umgebende Osteonekrose abzuschätzen [220]. Churchill et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Menge des applizierten Knochenzements mit dem Risiko einer thermischen Osteonekrose. Der Mittelwert der höchsten erreichten Temperaturen betrug $64,7^{\circ}\text{C}$ ($48,2^{\circ}\text{C}$ – $76,8^{\circ}\text{C}$) [221]. Dabei unterscheidet sich der Mittelwert der Temperaturen, die die Körpertemperatur übersteigen, beim Abbinden von Struvit deutlich von denjenigen bei den PMMA Zementen. Struvit mit einer monomodalen Partikelgrößenverteilung, hergestellt mit $3,0\text{ M }(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 0,5\text{ M }(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$, entwickelte eine maximale Temperatur von $68,3^{\circ}\text{C}$ und der Mittelwert bis zum Erreichen der Körpertemperatur betrug $53,2^{\circ}\text{C}$. Die Zeit allerdings bis zum Erreichen dieser Temperatur lag bei 28 Minuten (Abbildung 21).

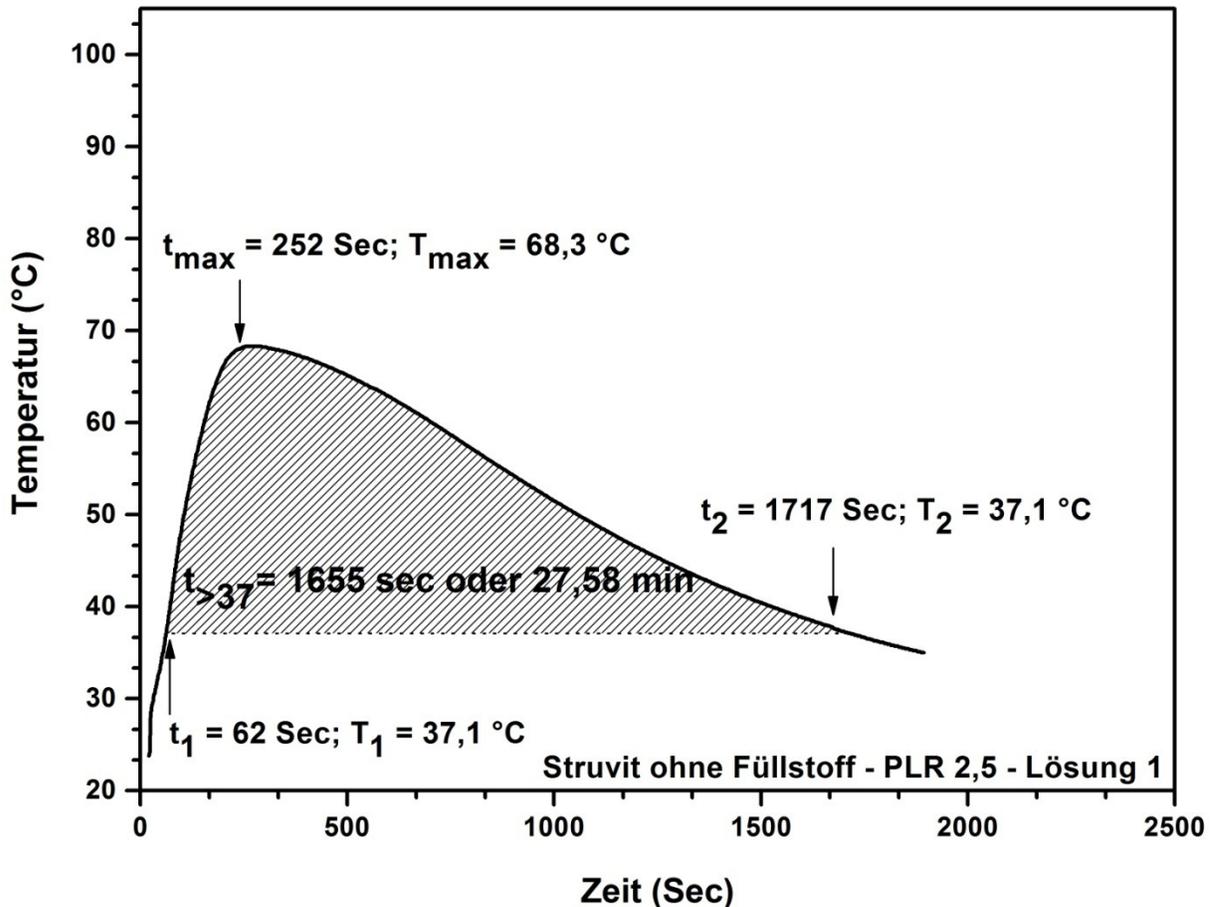


Abbildung 21: Temperaturentwicklung beim Abbinden von Struvit mit monomodaler Partikelgrößenverteilung, hergestellt durch Anmischen von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ mit der Lösung 1 und einem P/L-Verhältnis von 2,5 g/ml. Markiert wird die Zeit vom Überstieg bis zum Absinken auf die Körpertemperatur.

5.4 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Hinweise, dass Implantate auf Magnesiumbasis die Knochenbildung fördern, waren ein Meilenstein für die Forschung von Magnesiumlegierungen und ihre Nutzung als orthopädische Biomaterialien [100 – 103]. Der Einsatz von Magnesium als wichtige Hauptkomponente eines Knochenzementes könnte weniger anfällig für Komplikationen sein, die bei Anwendung von CPC auftreten, wie beispielsweise die Aktivierung der Blutgerinnung. Durch die Anwendung eines Biomaterials auf Magnesiumbasis zeigte sich eine stärkere Anbindung zu den Knochen, den Sehnen und den Edelstahlimplantaten im Vergleich zu CPC [104].

Die Gruppe von Fan Wu et al. entwickelte im Jahr 1999 einen MPC mit einer kürzeren Abbindezeit und einer höheren mechanischen Festigkeit als CPC, sowie ähnliche Eigenschaften von CPCs wie die Formbarkeit des Zementes, die Fähigkeit zur Selbsthärtung und einen spaltfreien Kontakt mit der Oberfläche des Knochendefektes zu bilden. Vorherige Studien dieser Gruppe an Tieren zeigten, dass MPC eine exzellente Biokompatibilität und Bioaktivität sowie eine in vivo Abbaubarkeit aufweist. Die hohe Festigkeit von über 50 MPa nach Injektion des MPC zusammen mit der geringeren Temperaturentwicklung beim Abbinden, sowie die Abwesenheit eines zytotoxischen Monomers als Komponente könnten zukünftig den Einsatz des Zementes im Bereich der Knochenchirurgie erlauben.

6. Zusammenfassung

Magnesiumphosphat-Zemente (MPC) werden in der Fachliteratur seit mehreren Jahren als ein zielführender Ersatz von mineralischen Zementen aus Calciumphosphatphasen im Bereich des keramischen Knochenersatzes diskutiert. Vorteilhaft bei MPC sind etwa die hohe erreichbare Festigkeit sowie das schnelle Abbauverhalten mit der gleichzeitigen Bildung neuer Hartsubstanz. Allerdings liegen bisher nur wenige Kenntnisse zum rheologischen Verhalten von MPC vor, etwa im Hinblick auf die gewünschte Injektion der Zementpasten in einen Hartgewebdefekt. Aufgabe dieser Arbeit war die experimentelle Untersuchung von selbsthärtenden Magnesiumphosphat Zementen als Knochenersatzmaterial bezüglich der Verarbeitungsqualität, der Temperaturentwicklung beim Abbinden, der Injizierbarkeit und der mechanischen Eigenschaften. Der Schwerpunkt wurde dabei auf die Anpassung der rheologischen Eigenschaften der Zementpaste für eine minimal-invasive Applikation gelegt. Durch eine elektrische Aufladung der Partikeloberfläche von Farringtonit nach Adsorption von Citrat-Ionen und Zusatz der biokompatiblen Füllstoffe Struvit oder TiO_2 für die Einstellung einer bimodalen Partikelgrößenverteilung, war es möglich, die Viskosität der Pasten zu erniedrigen und so den filter-pressing-Effekt während der Injektion zu unterdrücken. Die Modifikation des $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ Pulvers und der flüssigen Phase erlaubte bei einer Verarbeitungszeit von ca. 10 min die nahezu quantitative Injektion des Zements durch eine 40 mm lange Kanüle mit einem inneren Durchmesser von ca. 800 μm . Zemente mit dem P/L-Verhältnis von 2,0 g/ml erreichten so eine Festigkeit von über 50 MPa nach 24 h Aushärtung. Obwohl die exotherme Abbindereaktion der Zemente teilweise zu einer Erwärmung auf bis zu 67°C führte, geben literaturbekannte in vivo Studien keinen Hinweis auf Nebenwirkungen innerhalb des umliegenden Hart- bzw. Weichgewebes, was den Verdacht einer möglichen thermischen Nekrose aufgrund der exothermen Abbindereaktion ausschließt. Dies liegt eventuell auch darin begründet, dass die Temperaturmessungen in dieser Arbeit mit einer verhältnismäßig großen Menge an Zementpaste (~15 g)

durchgeführt wurden, während in vivo doch eher geringere Mengen (< 5 g) appliziert werden.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Ishikawa K. Effects of spherical tetracalcium phosphate on injectability and basic properties of apatitic cement. *Key Eng Mater* 2003; 240 – 242: 369 – 372.
- [2] Huan ZG, Chang J. Self-setting properties and in vitro bioactivity of calcium sulfate hemihydrate–tricalcium silicate composite bone cements. *Acta Biomaterialia* 2007; 3(6): 952 – 960.
- [3] Fox S. Cancellous bone grafting in the dog: an overview. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984; 20: 840 – 848.
- [4] Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 371: 10 – 27.
- [5] Hulse D. Pathophysiology of autologous cancellous bone grafts. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1980; 136 – 142.
- [6] Scultetus J. *Armentarium chirurgicum*. Ulmae Suevorum imp. Verlag B. Kühnen, Ulm 1655.
- [7] Sanan A, Haines S. Repairing Holes in the Head: A History of Cranioplasty. *Neurosurgery* 1997; 40(3): 588 – 603.
- [8] Gerabek WE, Haage BD, Keil G, Wegner W. *Enzyklopädie Medizingeschichte*. Verlag de Gruyter, Berlin, New York, 2004.
- [9] Hamilton DJ. On sponge-grafting. *Edinb Med J* 1881: 283. In: *Zentralbl Chir* 1982; 2: 280.
- [10] Gluck T. Autoplastik-Transplantation. Implantation von Fremdkörpern. Verlag der Berl Med Ges, Berlin 1891; XXI: 139 – 158.
- [11] Dreesmann H. Über Knochenplombierungen. *Bruns Beitr Klin Chir* 1892, 9: 804 – 810.
- [12] Maatz R, Lentz W, Graf R. Die Knochenbildungsfähigkeit konservierter Späne. Ein Beitrag zur Knochenbank. *Zentralbl Chir* 1952; 77: 1376.
- [13] Bauermeister A. Experimentelle Grundlagen für den Aufbau einer neuen Knochenbank. *Hefte Unfallheilkunde* 1958; 58.
- [14] Trentz O. Transplantation von Knochen bei aseptischen traumatischen und post-traumatischen Zuständen. *Orthopäde* 1986; 15: 36 – 41.
- [15] Meeder PJ, Da Fonseca K, Hillmeier J, Grafe I, Noeldge G, Kasperk C. Kyphoplastie und Vertebroplastie bei Frakturen im hohen Lebensalter. *Chirurg* 2003; 74(11): 994 – 999.

- [16] Pistner H, Reuther J, Reinhart E, Kübler N, Priessnitz B. New hydroxylapatite cement for craniofacial surgery. *Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie* 1998; 2 Suppl 1: 37 – 40.
- [17] Boyce T, Edwards J, Scarborough N. Allograft bone. The influence of processing on safety and performance. *Orthop Clin North Am* 1999; 30(4): 571 – 581.
- [18] Muschler GF, Negami S, Hyodo A, Gaisser D, Easley K, Kambic H. Evaluation of collagen ceramic composite graft materials in a spinal fusion model. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328: 250 – 260.
- [19] Wimmer C, Krismer M, Gluch H, Ogon M, Stöckl B. Autogenic versus allogenic bone grafts in anterior lumbar interbody fusion. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 360: 122 – 126.
- [20] Merckx MA, Maltha JC, Freihofer HP, Kuijpers–Jagtman AM. Incorporation of three types of bone block implants in the facial skeleton. *Biomaterials* 1999; 20(7): 639 – 645.
- [21] Biddulph SL. Bone donor site. Iliac crest or distal radius? *J Hand Surg (Br)* 1999; 24(6): 645 – 646.
- [22] Lu J, Descamps M, Dejou J, Koubi G, Hardouin P, Lemaitre J, Proust JP. The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res* 2002; 63(4): 408 – 412.
- [23] Miyamoto Y, Ishikawa K, Takechi M, Toh T, Yuasa T, Nagayama M, Suzuki K. Histological and compositional evaluations of three types of calcium phosphate cements when implanted in subcutaneous tissue immediately after mixing. *J Biomed Mater Res* 1999; 48(1): 36 – 42.
- [24] Ohura K, Bohner M, Hardouin P, Lemaitre J, Pasquier G, Flautre B. Resorption of, and bone formation from, new β -tricalcium phosphate –monocalcium phosphate cements: An in vivo study. *J Biomed Mater Res* 1996; 30(2): 193 – 200.
- [25] Ooms EM, Egglezos EA, Wolke JG, Jansen JA. Soft-tissue response to injectable calcium phosphate cements. *Biomaterials* 2003; 24(5): 749 – 757.
- [26] Ooms EM, Wolke JG, van de Heuvel MT, Jeschke B, Jansen JA. Histological evaluation of the bone response to calcium phosphate cement implanted in cortical bone. *Biomaterials* 2003; 24(6): 989 – 1000.
- [27] Ooms EM, Wolke JG, van der Waerden JP, Jansen JA. Trabecular bone response to injectable calcium phosphate (Ca–P) cement. *J Biomed Mater Res* 2002; 61(1): 9 – 18.
- [28] Knaack D, Goad ME, Aiolo M, Rey C, Tofighi A, Chakravarthy P, Lee DD. Resorbable calcium phosphate bone substitute. *J Biomed Mater Res* 1998; 43(4): 399 – 409.

- [29] Gauthier O, Müller R, von Stechow D, Lamy B, Weiss P, Bouler JM, Aguado E, Daculsi G. In vivo bone regeneration with injectable calcium phosphate biomaterial: a three dimensional micro-computed tomographic, biomechanical and SEM study. *Biomaterials* 2005; 26(27): 5444 – 5453.
- [30] Eggli PS, Müller W, Schenk RK. Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 232: 127 – 138.
- [31] Constantz BR, Ison IC, Fulmer MT, Poser RD, Smith ST, Vanwagoner M, Ross J, Goldstein SA, Jupiter JB, Rosenthal DI. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science* 1995; 267(5205): 1796 – 1799.
- [32] Hillmeier J, Meeder PJ, Nöldge G, Kock HJ, Da Fonseca K, Kasperk HC. Balloon kyphoplasty of vertebral compression fractures with a new calcium phosphate cement. *Orthopäde* 2004; 33(1): 31 – 39.
- [33] Claes L, Hoellen I, Ignatius A. Resorbable bone cements. *Orthopäde* 1997; 26(5): 459 – 462.
- [34] Goodman SB, Bauer TW, Carter D, Casteleyn PP, Goldstein SA, Kyle RF, Larsson S, Stankewich CJ, Swiontkowski MF, Tencer AF, Yetkinler DN, Poser RD. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 348: 42 – 50.
- [35] Wolfe SW, Pike L, Slade JF 3d, Katz LD. Augmentation of distal radius fracture fixation with coralline hydroxyapatite bone graft substitute. *J Hand Surg Am* 1999; 24(4): 816 – 827.
- [36] Kopylov P, Jonsson K, Thorngren KG, Aspenberg P. Injectable calcium phosphate in the treatment of distal radial fractures. *J Hand Surg Br* 1996; 21(6): 768 – 771.
- [37] Jubel A, Andermahr J, Mairhofer J, Prokop A, Hahn U, Rehm KE. Use of the injectable bone cement Norian SRS for tibial plateau fractures. Results of a prospective 30-month follow-up study. *Orthopäde* 2004; 33(8): 919 – 927.
- [38] Cassidy C, Jupiter JB, Cohen M, Delli-Santi M, Fennell C, Leinberry C, Husband J, Ladd A, Seitz WR, Constanz B. Norian SRS cement compared with conventional fixation in distal radial fractures. A randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85 – A(11): 2127 – 2137.
- [39] Mahr MA, Bartley GB, Bite U, Clay RP, Kasperbauer JL, Holmes JM. Norian craniofacial repair system bone cement for the repair of craniofacial skeletal defects. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2000; 16(5): 393 – 398.
- [40] Lotz JC, Hu SS, Chiu DF, Yu M, Colliou O, Poser RD. Carbonated apatite cement augmentation of pedicle screw fixation in the lumbar spine. *Spine* 1997; 22(23): 2716 – 2723.

- [41] Bostrom MP, Lane JM. Future directions. Augmentation of osteoporotic vertebral bodies. *Spine* 1997; 22(24 Suppl): 38S – 42S.
- [42] Apelt D, Theiss F, El-Warrak AO, Zlinszky K, Bettschart-Wolfisberger R, Böhner M, Matter S, Auer JA, von Rechenberg B. In vivo behavior of three different injectable hydraulic calcium phosphate cements. *Biomaterials* 2004; 25(7–8): 1439 – 1451.
- [43] Theiss F, Apelt D, Brand B, Kutter A, Zlinszky K, Böhner M, Matter S, Frei C, Auer JA, von Rechenberg B. Biocompatibility and resorption of a brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials* 2005; 26(21): 4383 – 4394.
- [44] Perry A, Mahar A, Massie J, Arrieta N, Garfin S, Kim C. Biomechanical evaluation of kyphoplasty with calcium sulfate cement in a cadaveric osteoporotic vertebral compression fracture model. *Spine J* 2005; 5(5): 489 – 493.
- [45] Rohmiller MT, Schwalm D, Glattes RC, Elalayli TG, Spengler DM. Evaluation of calcium sulfate paste for augmentation of lumbar pedicle screw pullout strength. *Spine J* 2002; 2(4): 255 – 260.
- [46] Costantino PD, Friedman CD, Jones K, Chow LC, Pelzer HJ, Sisson GA Sr. Hydroxyapatite cement. I. Basic chemistry and histologic properties. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(4): 379 – 384.
- [47] Friedman CD, Constantino PD, Jones K, Chow LC, Pelzer HJ, Sisson GA Sr. Hydroxyapatite cement. II. Obliteration and reconstruction of the cat frontal sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(4): 385 – 389.
- [48] Friedman CD, Constantino PD, Takagi S, Chow LC. Bone Source hydroxyapatite cement: a novel biomaterial for craniofacial skeletal tissue engineering and reconstruction. *J Biomed Mater Res* 1998; 43(4): 428 – 432.
- [49] Guo D, Xu K, Zhao X, Han Y. Development of strontium-containing hydroxyapatite bone cement. *Biomaterials* 2005; 26(19): 4073 – 4083.
- [50] Roy DM, Linnehan SK. Hydroxyapatite formed from coral skeletal carbonate by hydrothermal exchange. *Nature* 1974; 247(438): 220 – 222.
- [51] Yuan H, Li Y, de Bruijn JD, de Groot K, Zhang X. Tissue responses of calcium phosphate cement: a study in dogs. *Biomaterials* 2000; 21(12): 1283 – 1290.
- [52] Böhner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* 2000; 31(4): 37 – 47.
- [53] Böhner M, Baroud G. Injectability of calcium phosphate pastes. *Biomaterials* 2005; 26(13): 1553 – 1563.

- [54] Frayssinet P, Roudier M, Lerch A, Ceolin JL, Deprès E, Rouquet N. Tissue reaction against a self-setting calcium phosphate cement set in bone or outside the organism. *J Mater Sci Mater Med* 2000; 11(12): 811 – 815.
- [55] Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop Relat Res* 1981; 157: 259 – 278.
- [56] Donath K. Der Einbau von Knochenersatzmaterialien im Kieferknochen. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 1988; 43:16 – 21.
- [57] Tröster SD. Die Hydroxylapatitkeramik Endobon®. Eine alternative Therapiemöglichkeit für Knochendefekte. In: Venbrocks R, von Salis-Soglio G. Editors: *Jahrbuch der Orthopädie* 1993. Zülpich: Biermann 1993; 231 – 246.
- [58] White E, Shors EC. Biomaterial aspects of Interpore-200 porous hydroxyapatite. *Dent Clin North Am* 1986; 30(1): 49 – 67.
- [59] Blitterswijk CA, Grote JJ, Kuypers W, Blok-van Hoek CJ, Daems WT. Bioreactions at the tissue/ hydroxyapatite interface. *Biomaterials* 1985; 6(4): 234 – 251.
- [60] De Groot K, Klein C, Driessen AA. Herstellung und Werkstoffeigenschaften der Calciumphosphatbiokeramiken Apatit und Whitlockit. In: Fallschlüssel GKH (Hrsg) *Calciumphosphatkeramiken in der Zahnmedizin*. Quintessenz, Berlin 1987; 25 – 37.
- [61] Geret V, Rahn BA, Mathys R, Perren SM. Quantitative Analyse der in vivo Gewebeverträglichkeit von Hydroxylapatit Ceros 80®. *Hefte Unfallheilkunde* 1983, 165: 75 – 76.
- [62] White E, Shors EC. Biomaterial aspects of interpore-200 porous hydroxyapatite. *Dent Clin North Am* 1986; 30(1): 49 – 67.
- [63] Anderson JM. Biological responses to materials. *Annu Rev Mater Res* 2001; 31: 81 – 110.
- [64] Wintermantel E, Ha SW. Biokompatibilität. In: *Medizintechnik, Life Science Engineering*, 4. Aufl., Springer Berlin Heidelberg, 2008, 59 – 94.
- [65] Black J. Systemic effects of biomaterials. *Biomaterials* 1984; 5(1): 11 – 18.
- [66] Osborne JF. Die physiologische Integration von Hydroxylapatitkeramik in das Knochengewebe. *Hefte Unfallheilkunde* 1985; 174: 101 – 105.
- [67] Merten HA, Wiltfang J, Hönig JF, Funke M, Luhr HG. Intraindividuelle Vergleich von α - und β - TCP- Keramik im Tierexperiment. *Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie* 2000; 4 (Suppl 2): 509 – 515.
- [68] Ohura K, Bohner M, Hardouin P, Lemaître J, Pasquier G, Flautre B. Resorption of, and bone formation from, new beta-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: an in vivo study. *J Biomed Mater Res* 1996; 30(2): 193 – 200.

- [69] Kricheldorf HR. Syntheses and application of polylactides, *Chemosphere* 2001; 43(1): 49 – 54.
- [70] Klein AM, Graham VL, Gulleth Y, Laifreniere D. Polyglycolic acid/poly-L-Lactic acid copolymer use in laryngotracheal reconstruction: a rabbit model. *Laryngoscope* 2005; 115(4): 583 – 587.
- [71] Deporter DA, Watson PA, Pilliar RM, Chipman ML, Valiquette N. A histological comparison in the dog of porous-coated vs. threaded dental implants. *J Dent Res* 1990; 69(5): 1138 – 1145.
- [72] De Groot K. Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials* 1980; 1(1): 47 – 50.
- [73] Klawitter JJ, Hulbert SF. Application of porous ceramics for the attachment of load bearing orthopedic applications. *J Biomed Mater Res Symp* 1971; 2: 161.
- [74] Draenert K, Draenert Y. Die Adaptation des Knochens an die Deformation durch Implantate. Strain-Adaptive Bone Remodelling. *Forschung und Fortbildung in der Chirurgie des Bewegungsapparates 3. Art and Science*, München 1992.
- [75] Bouxsein ML, Turek TJ, Blake CA, D'Augusta D, Li X, Stevens M, Seeherman HJ, Wozney JM. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A(8): 1219 – 1230.
- [76] Lobb RR, Alderman ER, Fett JW. Induction of angiogenesis by bovine brain derived class 1 heparin-binding growth factor. *Biochemistry* 1985; 24(19): 4969 – 4973.
- [77] Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J* 2001; 10 Suppl 2: 96 – 101.
- [78] Masuda T, Yliheikkilä PK, Felton DA, Cooper LF. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. In vivo studies. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13(1): 17 – 29.
- [79] Bohner M. Theoretical considerations on the injectability of calcium phosphate cements. *Proceedings on the 17th European Conference on Biomaterials*. Barcelona, Spain 2002; 124.
- [80] Khairoun I, Boltong MG, Driessens FC, Planell JA. Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci Mater Med* 1998; 9(8): 425 – 428.
- [81] Leroux L, Hatim Z, Freche M, Lacout JL. Effects of various adjuvants (lactic acid, glycerol and chitosan) on the injectability of a calcium phosphate cement. *Bone* 1999; 25(2): 31 – 34.

- [82] Sarda S, Fernández E, Nilsson M, Balcells M, Planell JA. Kinetic study of citric acid influence on calcium phosphate bone cements as water-reducing agent. *J Biomed Mater Res* 2002; 61(4): 653 – 659.
- [83] Seeherman H, Li R, Wozney J. A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenetic factors. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85 – A (suppl 3): 96 – 108.
- [84] Fukase Y, Eanes ED, Takagi S, Chow LC, Brown WE. Setting reactions and compressive strengths of calcium phosphate cements. *J Dent Res* 1990; 69: 1852 – 1856.
- [85] Heiss C, Schnettler R. Bioresorbable bone adhesives. Historical perspective and current status. *Unfallchirurg* 2005; 108(5): 348 – 355.
- [86] Donkerwolcke M, Burny F, Muster D. Tissues and bone adhesives—historical aspects. *Biomaterials* 1998; 19(16): 1461 – 1466.
- [87] Rimpler M. Leistungsfähigkeit der modernen Klebtechnik. In: *Proceedings. 8. Internationales Symposium Swissbonding, 1994*; S161 – S166.
- [88] Schnabelrauch M, Vogt S. Werkstoffe für die Medizintechnik. In: Planck H, Stallforth H, eds. *Werkstoffwoche 98*. Weinheim, Germany: Wiley VCH, 1999; S161 – S166.
- [89] Wenz R. First results with a bioresorbable bone glue. In: Walenkamp G, ed. *Biomaterials in surgery*. New York: Thieme Medical Publishers, 1998; 132 – 135.
- [90] Heiss C, Hahn N, Wenisch S, Alt V, Pokinskyj P, Horas U, Kilian O, Schnettler R. The tissue response to an alkylene bis(dilactoyl)–methacrylate bone adhesive. *Biomaterials* 2005; 26(12): 1389 – 1396.
- [91] Heiss C, Hahn N, Pokinskyj P, Wenisch S, Stahl JP, Meyer Ch, Schnettler R. Properties and degradation of a new bioresorbable bone glue. *Biomed Tech (Berl)* 2004; 49(6): 163 – 169.
- [92] Meininger S, Mandal S, Kumar A, Groll J, Basu B, Gbureck U. Strength reliability and in vitro degradation of three-dimensional powder printed strontium-substituted magnesium phosphate scaffolds. *Acta Biomaterialia* 2016; 31: 401 – 411.
- [93] Christel T, Christ S, Barralet JE, Groll J, Gbureck U. Chelate Bonding Mechanism in a Novel Magnesium Phosphate Bone Cement. *J Am Ceram Soc* 2015; 98: 694 – 697.
- [94] Christel T, Geffers M, Klammert U, Nies B, Hoess A, Groll J, Kübler AC, Gbureck U. Fabrication and cytocompatibility of spherical magnesium ammonium phosphate granules. *Mater Sci & Eng C-Mater Biol Appl* 2014; 42: 130 – 136.

- [95] LeGeros RZ, Kijkowska R, Bautista C, LeGeros JP. Synergistic effects of magnesium and carbonate on properties of biological and synthetic apatites. *Conn. Tiss. Res.* 1995; 33(1-3): 203 – 209.
- [96] LeGeros RZ, Daculsi G, Kijkowska R, Kerebel B. The effect of magnesium on the formation of apatites and whitlockites. *Magn. Health Disease* 1989; 11 – 19.
- [97] Sivakumar GR, Kalkura Narayana S, Ramasamy P. Effect of magnesium on the crystallization and the microhardness of dicalcium phosphate dehydrate. *Mater. Chem. Phys.* 1999; 57(3): 238 – 243.
- [98] Gibson IR, Bonfield W. Preparation and characterization of magnesium/ carbonate co-substituted hydroxyapatites. *J Mater Sci Mater Med* 2002; 13(7): 685 – 693.
- [99] Fadeev IV, Shvorneva LI, Barinov SM, Orlovskii VP. Synthesis and structure of magnesium-substituted hydroxyapatite. *Inorg Mater* 2003; 39(9): 947 – 950.
- [100] Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. *Biomaterials* 2006; 27(9): 1728 – 1734.
- [101] Witte F, Fischer J, Nellesen J, Crostack HA, Kaese V, Pisch A, Beckmann F, Windhagen H. In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys. *Biomaterials* 2006; 27(7): 1013 – 1018.
- [102] Witte F, Kaese V, Haferkamp H, Switzer E, Meyer-Lindenberg A, Wirth CJ, Windhagen H. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials* 2005; 26(17): 3557 – 3563.
- [103] Witte F, Kaese V, Meyer-Lindenberg A, Switzer E, Haferkamp H, Wirth CJ, Windhagen H. Degrading magnesium implants increase periosteal and endosteal bone formation. In: *Proceedings. 50th Annu Meet Orthop Res Soc* 2004; Abstract 0256.
- [104] Bertone AL, Hackett B, Litsky A, Johnson A, Kaeding CC, Lally T. A magnesium injectable formulation adheres bone to bone and tendon to bone. In: *Proceedings. 51st Annu Meet Orthop Res Soc* 2005; Abstract 1007.
- [105] Kanter B, Geffers M, Ignatius A, Gbureck U. Control of in vivo mineral bone cement degradation. *Acta Biomaterialia* 2014; 10: 3279 – 3287.
- [106] Elliott JC. *Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates.* Amsterdam – London – New York – Tokyo: Elsevier, 1994.
- [107] Dorozhkin SV. Calcium Orthophosphate-Based Bioceramics. *Materials* 2013; 6: 3840 – 3942.
- [108] Chow LC. Development of self-setting calcium phosphate cements. *J Ceramic Soc Japan* 1991; 99: 954 – 964.

- [109] Chow LC, Markovic M, Takagi S. Calcium phosphate cements. In: *Cements Research Progress 1997*, ed Struble LJ, Westerville, OH, The Am Ceram Soc 1998; 215 – 238.
- [110] Chow LC, Takagi S. Calcium phosphate cements. In: *Cements Research Progress 1994*, ed Struble LJ, Westerville, OH, The Am Ceram Soc 1996; 189 – 201.
- [111] Vorndran E, Geffers M, Ewald A, Lemm M, Nies B, Gbureck U. Ready-to-use injectable calcium phosphate bone cement paste as drug carrier. *Acta Biomaterialia* 2013; 9: 9558 – 9567.
- [112] Heinemann S, Roessler S, Lemm M, Ruhnnow M, Nies B. Properties of injectable ready-to-use calcium phosphate cement based on water-immiscible liquid. *Acta Biomaterialia* 2013;9:6199 – 207.
- [113] Durham SR, McComb JG, Levy ML. Correction of large (>25 cm²) cranial defects with "reinforced" hydroxyapatite cement: technique and complications. *Neurosurgery* 2003; 52(4): 842 – 845.
- [114] Chow LC. Calcium-Phosphat-Zement: Eigenschaften und Verwendungen. *Biomaterialien* 2001; 2(1): 11 – 18.
- [115] Hurle K, Neubauer J, Bohner M, Doebelin N, Goetz-Neunhoeffler F. Effect of amorphous phases during the hydraulic conversion of alpha-TCP into calcium-deficient hydroxyapatite. *Acta Biomaterialia* 2014; 10: 3931 – 3941.
- [116] Otsuka M, Matsuda Y, Suwa Y, Fox JL, Higuchi WI. Effekt of particle size of metastable calcium phosphates on mechanical strength of a novel self-setting bioactive calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res* 1995; 29(1): 25 – 32.
- [117] Gbureck U. Injizierbare Calciumphosphat-Zemente als Knochenersatzwerkstoff in niedrig belasteten Bereichen des Skelettsystems. *Habilitationsschrift, Universität Würzburg* 2004.
- [118] Hurle K, Neubauer J, Bohner M, Doebelin N, Goetz-Neunhoeffler F. Calorimetry investigations of milled alpha-tricalcium phosphate (alpha-TCP) powders to determine the formation enthalpies of alpha-TCP and X-ray amorphous tricalcium phosphate. *Acta Biomaterialia* 2015; 23: 338 – 346.
- [119] Bohner M, Lemaître J, Ring TA. Effect of sulfate, pyrophosphate and citrate ions on the physicochemical properties of cements made of beta-tricalcium phosphate-phosphoric acid-water mixtures. *J Am Ceram Soc* 1996; 79(6): 1427 – 1434.
- [120] Bohner M, Merkle HP, Van Landuyt PV, Trophardy G, Lemaître J. Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med* 2000; 11(2): 111 – 116.
- [121] Geffers M, Groll J, Gbureck U. Reinforcement Strategies for Load-Bearing Calcium Phosphate Biocements. *Materials* 2015; 8: 2700 – 2017.

- [122] Schorcht F, Kourti I, Scalet B M, Roudier S, Delgado Sancho L. Best Available Techniques (BAT) Reference Document for the Production of Cement, Lime and Magnesium Oxide. Industrial Emissions Directive 2010/75/EU. Joint Research Centre, European Commission: Seville, Spain, 2013.
- [123] Abdelrazig BEI, Sharp J, Siddy P, El-Jazairi B. Chemical reactions in magnesia – phosphate cement. *Proc Br Ceram Soc* 1984; 35: 141 – 154.
- [124] Abdelrazig BEI, Sharp J, El-Jazairi B. The microstructure and mechanical properties of mortars made from magnesia–phosphate cement. *Cem Concr Res* 1989; 19(2): 247 – 258.
- [125] Popovics S, Rajendran N, Penko M. Rapid hardening cements for repair of concrete. *ACI Mater J* 1987; 84: 64 – 73.
- [126] Hipendinger NE, Scian AN, Aglietti EF. Magnesia–ammonium phosphate–bonded cordierite refractory castables: Phase evolution on heating and mechanical properties. *Cem Concr Res* 2004; 34(1): 157 – 64.
- [127] Walling A. Sam, Provis L. John. Magnesia–Based Cements: A Journey of 150 Years, and Cements for the Future? *Chem Rev* 2016; 116: 4170 – 4204.
- [128] Canterford JH. Magnesia – an important industrial mineral: A review of processing options and uses. *Miner Process Extr Metall Rev* 1985; 2: 57 – 104.
- [129] Hall DA, Stevens R. Effect of water content on the structure and mechanical properties of magnesia–phosphate cement mortar. *J Am Ceram Soc* 1998; 81(6): 1550 – 1556.
- [130] Scamehorn CA, Harrison NM, McCarthy MI. Water chemistry on surface defect sites: Chemidissociation versus physisorption on MgO (001). *J. Chem Phys* 1994; 101(2): 1547 – 1554.
- [131] Holt SA, Jones CF, Watson GS, Crosseley A, Johnston C, Sofied CJ, Myhra S. Surface modification of MgO substrates from aqueous exposure: An atomic force microscopy study. *Thin Solid Films* 1997; 292(1–2): 96 – 102.
- [132] Soudée E, Péra J. Mechanism of setting reaction in magnesia–phosphate cements. *Cem Concr Res* 2000; 30(2): 315 – 321.
- [133] Sarkar AK. Hydration/dehydration characteristics of struvite and dittmarite pertaining to magnesium ammonium phosphate cement systems. *Journal of Materials Science* 1991; 26(9): 2514 – 2518.
- [134] Liu CS. Inorganic bone adhesion agent and its use in human hard tissue repair. US Patent No. 7094286B2.
- [135] Wu ZZ, Zhang J, Chen TY, Liu CS, Chen ZW. Experimental study of a new type of cement on tibia plateau fractures treatment. *Clin Med J China* 2005; 12: 261 – 264.

- [136] Wu ZZ, Zhang J, Chen TY, Li LJ, Liu CS, Guo H. Experimental study on magnesium phosphate cement in fracture treatment. *Chin J Repair Reconstr Surg* 2006; 20(9): 912 – 915.
- [137] Waselau M, Samii VF, Weisbrode SE, Litsky AS, Bertone AL. Effects of a magnesium adhesive cement on bone stability and healing following a metatarsal osteotomy in horses. *Am J Vet Res* 2007; 68(4): 370 – 378.
- [138] McBride ED. Absorbable metal in bone surgery. *J Am Med Assoc* 1938; 111(27): 2464 – 2467.
- [139] Wu F, Wei J, Guo H, Chen F, Hong H, Liu C. Self-setting bioactive calcium–magnesium phosphate cement with high strength and degradability for bone regeneration. *Acta Biomater* 2008; 4(6): 1873 – 1884.
- [140] Wu F, Su J, Wei J, Guo H, Liu C. Injectable bioactive calcium–magnesium phosphate cement for bone regeneration. *Biomed Mater* 2008; 3(4): 044105.
- [141] Ostrowski Nicole, Roy Abhijit, Kumta N. Prashant. Magnesium Phosphate Cement Systems for Hard Tissue Applications: A Review. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2016; 2: 1067 – 1083.
- [142] Pina S; Ferreira JMF. Brushite-Forming Mg-, Zn- and Sr-Substituted Bone Cements for Clinical Applications. *Materials* 2010; 3(1): 519 – 535.
- [143] Driessens FCM, Boltong MG, Zapatero MI, Verbeeck RMH, Bonfield W, Bértmúdez O, Fernández E, Ginebra MP, Planell JA. *In vivo* behaviour of three calcium phosphate cements and a magnesium phosphate cement. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 1995; 6(5): 272 – 278.
- [144] Feyerabend F, Witte F, Kammal M, Willumeit R. Unphysiologically high magnesium concentrations support chondrocyte proliferation and redifferentiation. *Tissue Eng.* 2006; 12 (12): 3545 – 3556.
- [145] Yoshizawa S, Brown A, Barchowsky A, Sfeir C. Role of magnesium ions on osteogenic response in bone marrow stromal cells. *Connect. Tissue Res.* 2014; 55(S1): 155 – 159.
- [146] Yoshizawa S, Brown A, Barchowsky A, Sfeir C. Magnesium ion stimulation of bone marrow stromal cells enhances osteogenic activity, simulating the effect of magnesium alloy degradation. *Acta Biomater.* 2014; 10(6): 2834 – 2842.
- [147] Janning C, Willbold E, Vogt C, Nellesen J, Meyer-Lindenberg A, Windhagen H, Thorey F, Witte F. Magnesiumhydroxide temporarily enhancing osteoblast activity and decreasing the osteoclast number in peri-implant bone remodelling. *Acta Biomater.* 2010; 6(5): 1861–1868.

- [148] Roy M, Bose S. Osteoclastogenesis and osteoclastic resorption of tricalcium phosphate: Effect of strontium and magnesium doping. *J. Biomed. Mater. Res.* 2012; 100(9): 2450 – 2461.
- [149] Ostrowski N, Lee B, Hong D, Enick P N, Roy A, Kumta P N. Synthesis, Osteoblast, and Osteoclast Viability of Amorphous and Crystalline Tri-Magnesium Phosphate. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2015; 1(1): 52 – 63.
- [150] Feyerabend F, Fischer J, Holtz J, Witte F, Willumeit R, Druecker H, Vogt C, Hort N. Evaluation of short-term effects of rare earth and other elements used in magnesium alloys on primary cells and cell lines. *Acta Biomater.* 2010; 6(5): 1834 – 1842.
- [151] Yu Y, Wang J, Liu C, Zhang B, Chen H, Guo H, Zhong G, Qu W, Jiang S, Huang H. Evaluation of inherent toxicology and biocompatibility of magnesium phosphate bone cement. *Colloids Surf., B* 2010; 76(2): 496 – 504.
- [152] Mestres G, Ginebra MP. Novel magnesium phosphate cements with high early strength and antibacterial properties. *Acta Biomater.* 2011; 7(4): 1853 – 1861.
- [153] Mestres G, Abdolhosseini M, Bowles W, Huang S H, Aparicio C, Gorr S U, Ginebra MP. Antimicrobial properties and dentin bonding strength of magnesium phosphate cements. *Acta Biomater.* 2013; 9(9): 8384 – 8393.
- [154] Graces F, Costa-Bauzá A, Garcia-Ferragut L. Biopathological crystallization: a general view about the mechanisms of renal stone formation. *Adv Colloid Interface Sci* 1998; 74: 169 – 194.
- [155] Jasminka Kontrec, Vesna Babić-Ivančić, Ljerka Brečević. Formation and morphology of struvite and newberyite in aqueous solutions at 25 and 37 degrees C. *Coll Antropol* 2005; 29(1): 289 – 294.
- [156] Brühl P, Hesse A, Gu KLR. Harnsteinerkrankungen im Kindesalter: Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe. *Wiss Verlagsges Stullgart* (1987).
- [157] Keller CK, Geberth SK. *Praxis der Nephrologie.* Springer Medizin Verlag, Berlin Heidelberg 2007.
- [158] Lerner SP, Gleeson MJ, Griffith DP. Infection stones. *J Urol* 1989; 141: 753.
- [159] McLean RJ, Nickel JC, Cheng KJ, Costerton JW. The ecology and pathogenicity of urease-producing bacteria in the urinary tract. *Crit Rev Microbiol* 1988; 16(1): 37 – 79.
- [160] McLean RJ, Downey J, Clapham L, Nickel JC. A simple technique for studying struvite crystal growth in vitro. *Urol Res* 1990; 18(1): 39 – 43.
- [161] Grantham M, Richmond B. Unusual facet cyst containing struvite and hydroxyapatite. *Skeletal Radiol* 2001; 30(1): 57 – 59.

- [162] Abbona F, Lundager Madsen HE, Boistelle R. Crystallization of two magnesium phosphates, struvite and newberyite: Effect of pH and concentration. *J Cryst Growth* 1982; 57(1): 6 – 14.
- [163] Sutor DJ. Newberyite – its formation in human urinary calculi. *Nature* 1968; 218: 295.
- [164] Sutor DJ. Constituents of urinary calculi containing struvite. *Br J Urol* 1975; 47(6): 585 – 587.
- [165] Bach D, Brühl P, Hesse A. Infektionsbedingte Harnsteine bei Kindern; aktuelles Therapie-schema und Rezidivprophylaxe. *Klin Padiatr* 1988; 200(6): 429 – 433.
- [166] Babić-Ivančić V, Kontrec J, Brečević L. Formation and transformation of struvite and newberyite in aqueous solutions under conditions similar to physiological. *Urol Res* 2004; 32(5): 350 – 356.
- [167] Babić-Ivančić V, Kontrec J, Brečević L, Kralj D. Kinetics of struvite to newberyite transformation in the precipitation system $\text{MgCl}_2\text{-NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NaOH-H}_2\text{O}$. *Water Research* 2006; 40(18): 3447 – 3455.
- [168] Lionberger RA. Viscosity of bimodal and polydisperse colloidal suspensions. *Phys Rev E Stat Nonlin Bio Soft Matter Phys* 2002; 65(6): 061408.
- [169] Hirata Y, Numaguchi N, Shih WH. Dispersion and consolidation of ceramic particles. *Key Engin Mater* 1999; 159 – 160 : 127 – 134.
- [170] Qin K, Zaman AA. Viscosity of concentrated colloidal suspensions: comparison of bidisperse models. *J Colloid Interface Sci* 2003; 266(2): 461 – 467.
- [171] Shih CJ, Hon MH. Electrokinetic and rheological properties of aqueous TiN suspensions with ammonium salt of poly(methacrylic acid). *J Europ Ceram Soc* 1999; 19(16): 2773 – 2780.
- [172] ASTM–Standard C266–99: Standard test method for time of setting of hydraulic cement paste by Gilmore needles, ASTM International 2002.
- [173] Pelster R, Hüttl I, Pieper R. Thermospannungen – viel genutzt und fast immer falsch erklärt. *PhyDid A* 2005; 1(4): 10 – 22.
- [174] TOPAS Tutorial Quantitative Analysis. Users Manual, Bruker AXS, Karlsruhe, 2001.
- [175] Reimer L, Pfefferkorn G. Rasterelektronenmikroskopie. Springer Verlag 1977.
- [176] Sarkar AK. Hydration/ dehydration characteristics of struvite and dittmarite pertaining to magnesium ammonium phosphate cement systems. *Journal of Materials Science* 1991; 26(9): 2514 – 2518.
- [177] Ishikawa K, Asaoka K. Estimation of ideal mechanical strength and critical porosity of calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res* 1995; 29(12): 1537 – 1543.

- [178] Larsson S, Bauer TW. Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 395: 23 – 32.
- [179] Ginebra MP, Rilliard A, Fernández E, Elvira C, San Román J, Planell JA. Mechanical and rheological improvement of a calcium phosphate cement by the addition of a polymeric drug. *J Biomed Mater Res* 2001; 57(1): 113 – 118.
- [180] Leroux L, Hatim Z, Fréche M, Lacout JL. Effects of various adjuvants (lactic acid, glycerol and chitosan) on the injectability of a calcium phosphate cement. *Bone* 1999; 25(2): 31 – 34.
- [181] Sarda S, Fernández E, Nilsson M, Balcells M, Planell JA. Kinetic study of citric acid influence on calcium phosphate bone cements as water-reducing agent. *J Biomed Mater Res* 2002; 61(4): 653 – 659.
- [182] Khairoun I, Driessens FC, Boltong MG, Planell JA, Wenz R. Addition of cohesion promoters to calcium phosphate cements. *Biomaterials* 1999; 20(4): 393 – 398.
- [183] Gbureck U, Barralet JE, Spatz K, Grover LM, Thull R. Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part I: hypodermic injection and strength improvement of apatite cement. *Biomaterials* 2004; 25(11): 2187 – 2195.
- [184] Barralet JE, Grover LM, Gbureck U. Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part II: hypodermic injection and strength improvement of brushite cements. *Biomaterials* 2004; 25(11): 2197 – 2203.
- [185] Brown WE, Chow LC. A new calcium phosphate, water-setting cement. American Ceramic Society. In: *Cements Research Progress* 1986; 352 – 379.
- [186] Brown WE, Chow LC. A new calcium phosphate setting cement. *J Dent Res* 1983; 62: 672.
- [187] Legeros RZ. Calcium phosphate materials in restorative dentistry: a review. *Adv Dent Res* 1988; 2(1): 164 – 180.
- [188] Schmitz JP, Hollinger JO, Milam SB. Reconstruction of bone using calcium phosphate bone cements: a critical review. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57(9): 1122 – 1226.
- [189] Starly B, Lau W, Bradbury T, Sun W. Internal architecture design and freeform fabrication of tissue replacement structures. *Computer-Aided Design* 2006; 38(2): 115 – 124.
- [190] Sun W, Starly B, Nam J, Darling A. Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering. *Computer-Aided Design* 2005; 37(11): 1097 – 1114.
- [191] Horstmann WG, Verheyen CC, Leemans R. An injectable calcium phosphate cement as a bone-graft substitute in the treatment of displaced lateral tibial plateau fractures. *Injury* 2003; 34(2): 141 – 144.

- [192] Wolff KD, Swaid S, Nolte D, Bockmann RA, Holzle F, Müller-Mai C. Degradable injectable bone cement in maxillofacial surgery: indications and clinical experience in 27 patients. *J Cranio-maxillofac Surg* 2004; 32(2): 71 – 79.
- [193] Soldner E, Herr G. Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. Grundlagen, aktueller Stand und neue Entwicklungen. *Trauma Berufskrankh* 2001; 3(4): 264.
- [194] El-Jazairi B. The properties of hardened MPC mortar and concrete relevant to the requirements of rapid repair of concrete pavements. *Concrete* 1987; 21: 25 – 31.
- [195] Seehra SS, Gupta S, Kumar S. Rapid setting magnesium phosphate cement for quick repair of concrete pavements – characterization and durability aspects. *Cem Concr Res* 1993; 23(2): 254 – 66.
- [196] Barralet JE, Gaunt T, Wright AJ, Gibson IR, Knowles JC. Effect of porosity reduction by compaction on compressive strength and microstructure of calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res* 2002; 63(1): 1 – 9.
- [197] Chow LC, Hirayama S, Takagi S, Parry E. Diametral tensile strength and compressive strength of a calcium phosphate cement: effect of applied pressure. *J. Biomed Mater Res* 2000; 53(5): 511 – 517.
- [198] Ishikawa K, Asaoka K. Estimation of ideal mechanical strength and critical porosity of calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res* 1995; 29(12): 1537 – 1543.
- [199] Schelling K, Heisel C, Schnürer SM, Mau H, Breusch SJ. New PMMA bone cements for vacuum mixing systems. *Orthopäde* 2002; 31(6): 556 – 562.
- [200] Reilly DT, Burstein AH. The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. *J Biomech* 1975; 8(6): 393 – 405.
- [201] Weiss P, Gauthier O, Bouler JM, Grimandi G, Daculsi G. Injectable bone substitute using a hydrophilic polymer. *Bone* 1999; 25(2): 67S – 70S.
- [202] Brecević L, Füredi-Milhofer H. Precipitation of calcium phosphates from electrolyte solutions V. The influence of citrate ions. *Calcif Tissue Int* 1979; 28(2): 131 – 136.
- [203] FCM Driessens. Probable Phase Composition of the Mineral in Bone. *Z. Naturforsch. C* 1980; 35(5-6): 357 – 362.
- [204] Moseke C, Saratsis V, Gbureck U. Injectability and mechanical properties of magnesium phosphate cements. *J Mater Sci: Mater Med* 2011; 22(12): 2591–2598.
- [205] Heini PF, Berlemann U. Bone substitutes in vertebroplasty. *Eur Spine J* 2001; 10(2): 205 – 213.

- [206] Leeson MC, Lippett SB. Thermal aspects of the use of polymethylmethacrylate in large metaphyseal defects in bone. A clinical review and laboratory study. *Clin Orthop Res* 1993; 295: 239 – 245.
- [207] Chamley J, Crawford W. Histology of bone in contact with self-curing acrylic cement. *J Bone Joint Surg (Br)* 1968; 50: 228.
- [208] Wjilert HG, Ludwig J, Semlitsch M. Reaction of bone to methacrylate after hip arthroplasty: a long-term gross, light microscopic, and scanning electron microscopic study. *J Bone Joint Surg (Am)* 1974; 56(7): 1368 – 1382.
- [209] Huiskes R. Some fundamental aspects of human joint replacement. Analyses of stresses and heat conduction in bone-prosthesis structures. *Acta Orthop Scand Suppl* 1980; 185: 1 – 208.
- [210] Mjöberg B, Pettersson H, Rosenqvist R, Rydholm A. Bone cement, thermal injury and the radiolucent zone. *Acta Orthop Scand* 1984; 55(6): 597 – 600.
- [211] Kindt-Larsen T, Smith DB, Jensen JS. Innovations in acrylic bone cement and application equipment. *J Appl Biomater* 1995; 6(1): 75 – 83.
- [212] Reckling FW, Dillon WL. The bone-cement interface temperature during total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59(1): 80 – 82.
- [213] Homsy CA, Tullos HS, Anderson MS, Diferrante NM, King JW. Some physiological aspects of prosthesis stabilization with acrylic polymer. *Clin Orthop Relat Res* 1972; 83: 317 – 328.
- [214] Biehl G, Harms J, Hanser U. Experimentelle Untersuchungen über die Wärmeentwicklung im Knochen bei der Polymerisation von Knochenzement. Intraoperative Temperaturmessungen bei normaler Blutzirkulation und in Blutleere. *Arch Orthop Unfallchir* 1974; 78(1): 62 – 69.
- [215] Jefferiss CD, Lee AJ, Ling RS. Thermal aspects of self-curing polymethylmethacrylate. *J Bone Joint Surg (Br)* 1975; 57(4): 511 – 518.
- [216] Seidel H, Eggert A, Pietsch H. Intraoperative Temperaturmessungen an der Zement-knochengrenze bei TEP-Implantation. *Arch Orthop Unfallchir* 1977; 90(3): 251 – 257.
- [217] Larsen ST, Ryd L. Temperature elevation during knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1989; 60(4): 439 – 442.
- [218] Eriksson RA. Heat-induced bone tissue injury. An in vivo investigation of heat tolerance of bone tissue and temperature rise in the drilling of cortical bone. PhD Thesis, University of Göteborg. Göteborg, Sweden 1984.

- [219] Moritz AR, Henriques FC. Studies of thermal Injury. II. The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns. *Am J Pathol* 1947; 23(5): 695 – 720.
- [220] Krishnan EC, Nelson C, Neff JR. Thermodynamic considerations of acrylic cement implant at the site of giant cell tumors of the bone. *Med Phys* 1986; 13(2): 233 – 239.
- [221] Churchill RS, Boorman RS, Fehringer EV, Matsen FA 3rd. Glenoid cementing may generate sufficient heat to endanger the surrounding bone. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 419: 76 – 79.

Publikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden publiziert in:

Injectability and mechanical properties of magnesium phosphate cements.

Moseke C, **Saratsis V**, Gbureck U. Journal of Materials Science. Materials in Medicine 2011; 22(12): 2591–2598.

Danksagung

In erster Linie möchte ich Herrn Prof. Dr. Uwe Gbureck für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung herzlich danken. Sein stetiges Engagement und seine konstruktive Kritik haben die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht.

Herr Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler verdient ebenso mein Lob für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Dr. Claus Moseke. Seine stets unkomplizierte Hilfsbereitschaft bei diversen Fragestellungen waren für die Entstehung dieser Arbeit, ihrer Publikation und für die qualitativ hochwertigen Korrekturen von essentieller Bedeutung.

Vielen Dank auch an Isabell Biermann, unermüdliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Funktionswerkstoffe.

Ein ganz großes Dankeschön an meinen Kollegen Dr. Mariusz Krönung für die freundliche Mitwirkung bei der Durchführung der Laborversuche und Korrektur dieser Arbeit. Ohne seinen wesentlichen Beitrag hätte diese Arbeit nie zu der hier vorliegenden Form gefunden.

Zu guter letzt danke ich meinen Eltern für die große moralische Unterstützung, die maßgeblich zum Abschluss dieser Dissertation beigetragen hat.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.